

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ**

**Servicio de Farmacia**

**Evolución del Coste de los Medicamentos Biológicos  
Utilizados en el Tratamiento de Pacientes con Artritis  
Reumatoide, Espondiloartritis Axial y Artritis  
Psoriásica. Factores que han Influido en Dicha  
Evolución.**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por Dña. M<sup>a</sup> Ángeles González Fernández

para optar al grado de Doctor en Medicina

Directores:

Dr. Alejandro Balsa Criado

Dra. Elena Villamañán Bueno

**“El secreto de ir avanzando es empezar”**

**(Mark Twain)**

**“No es suficiente idearlo, no es suficiente plantearlo, lo imprescindible es  
llevarlo a cabo”**

**(Anónimo)**

**“La verdadera sabiduría está en reconocer la propia ignorancia”**

**(Sócrates)**

## AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis: Alejandro Balsa y Elena Villamañán. Es complicado reflejar TODO MI AGRADECIMIENTO en unas líneas. Sin duda creo que sois los mejores directores de tesis con los que he podido contar. Por vuestra disposición y disponibilidad, por el empuje e ilusión continua que me habéis transmitido, por vuestra profesionalidad y conocimientos, por vuestros consejos, y además Elena, por tu paciencia.

A mis hijos, Álvaro y Pablo, por todo el tiempo que no he podido dedicaros. Vuestros besos, abrazos y ánimos me han transmitido el impulso diario para avanzar. Sois la esencia de mi vida y sin duda lo mejor que me ha pasado. Os quiero.

A mi marido, Pablo, por creer en mí y animarme a realizar esta tesis. Gracias por compartir conmigo los momentos buenos y no tan buenos que nos ha tocado vivir. Sin duda has sido el mejor compañero para disfrutarlos y superarlos. Te quiero.

A mis padres, Ricardo y Rocío, por su trabajo, enseñanzas, apoyo, cariño y ayuda incondicional. Todo lo que soy os lo debo a vosotros. Os quiero.

A mis hermanas, Rocío y Mercedes, por estar siempre ahí, en los buenos y malos momentos. Sé que siempre podré contar con vosotras.

A mis sobrinos, Sara, Sergio y Martina, por compartir vuestros momentos conmigo y por ser una parte importante de mí. Significáis mucho en mi vida.

Al resto de la familia, a mi suegra, y a mi suegro, que aunque ya no está con nosotros, sé que se hubiera sentido muy orgulloso de mí, porque ante todo él “creía en la ciencia”.

A mis compañeras y amigas, y además contertulias del café, Nines, Natalia, Marisa y Fátima, que tantos momentos agradables y difíciles, pero felices, que hemos vivido, disfrutado y compartido. Gracias por esos momentos, por vuestros consejos y por vuestro apoyo, y por enriquecerme personal y profesionalmente.

A mi jefa de servicio, Alicia, por su disposición a colaborar en esta tesis y en mi trabajo diario. Gracias por impulsar el desarrollo de la Sección en la que trabajo, situando al Servicio de Farmacia en el lugar que merece, y brindarme la oportunidad de tratar y trabajar “con y para” el paciente.

A mis compañeros, Imna y Curro, por hacer que el trabajo diario sea agradable, y a veces divertido. Imna, gracias por tus consejos y enseñanzas. Curro, eres un gran compañero. Gracias por dejarme crecer junto a vosotros, día a día, como profesional y como persona.

Al resto de mis compañeros farmacéuticos del servicio, adjuntos, residentes y becarios, es lujo trabajar con vosotros, con una mención especial a Marta por su paciencia y sus enseñanzas, y a Gema por sus ánimos constantes.

Al personal administrativo, Elena, Juani, Belén, Vicky, David, M<sup>a</sup> Luz y los que se jubilaron. Sois estupendos. Sois un puntal en esta farmacia, vuestra labor, aunque en la sombra, es excepcional.

Al personal auxiliar y de enfermería y celadores, por la gran labor que realizan diariamente.

A Dora Pascual Salcedo y al Servicio de Inmunología. Tu trabajo, profesionalidad y tu brillantez han supuesto un gran avance en la optimización de los tratamientos de los pacientes, el punto de partida de una línea de investigación y trabajo fundamental en nuestro ámbito, y personalmente, ha sido muy enriquecedor para mí conocerte y trabajar contigo.

A Francisco Gayá y Rosario Madero, de la Sección de Bio-Estadística, por vuestra profesionalidad, trabajo, paciencia y buen hacer, y por ayudarnos día a día en los trabajos de investigación que os proponemos, no sólo desde el Servicio de Farmacia, sino del resto del servicios del hospital.

Al Servicio de Reumatología, y al Servicio de Inmunología, porque sin su actividad asistencial diaria, yo no podría haber realizado esta tesis, especialmente a Chami Plasencia y Dora Pascual, cuyo impulso ha sido vital para desarrollar en España, y como hospital pionero, la determinación de biológicos en sangre, con el beneficio que conlleva tanto al paciente como a la ciencia.

Y por último, no por ello menos importante, a mis amigos de siempre, los de la pandilla, Ana, Kike, Rosa, Arturo y cónyuges, quienes, curiosamente, quedábamos en una esquina donde había una farmacia, y así nos llamamos, "los de la farmacia". Gracias porque aunque nos veamos poco, sé que siempre estáis ahí. Por los momentos maravillosos que hemos pasado juntos y los que hemos de disfrutar todavía. Siempre tendréis un lugar muy especial en mi corazón.

Y a aquellos que se me hayan podido olvidar, sin mala intención.

# ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	8
II.	ABREVIATURAS.....	12
III.	ÍNDICE DE FIGURAS.....	14
IV.	ÍNDICE DE TABLAS.....	18
<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>22</b>
1.1	PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS .....	22
1.2	ARTRITIS REUMATOIDE .....	23
1.3	ESPONDILOARTROPATÍAS O ESPONDILOARTRITIS.....	24
1.2	TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS .....	26
1.2.1	GENERALIZADADES EN LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE .....	26
1.2.2	GENERALIDADES EN LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN LAS ESPONDILOARTRITIS AXIAL .....	30
1.2.3	GENERALIDADES EN LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN LA ARTRITIS PSORIÁSICA .....	32
1.2.4	FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS.....	34
1.2.5	FÁRMACOS BIOLÓGICOS BIOSIMILARES .....	38
1.3	EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO ....	41
1.4	OPTIMIZACIÓN DE TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS.....	42
1.5	PERSPECTIVA LEGAL EN RELACIÓN A LOS DESCUENTOS, AHORROS Y BONIFICACIONES EN ADQUISICIONES DE MEDICAMENTOS.....	44
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>47</b>
2.1	Impacto económico de las enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas.....	48
<b>3.</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>50</b>
3.1	HIPÓTESIS .....	50
3.2	OBJETIVOS .....	50
3.3	OBJETIVOS PRINCIPALES .....	50
-	Cuantificar la contribución de cada uno de los factores influyentes en el coste del paciente dispensado medio en cada una de las tres patologías, tanto económica como porcentualmente.....	51
3.4	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	51
<b>4.</b>	<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>52</b>

4.1	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	52
4.2	ÁMBITO DEL ESTUDIO .....	52
4.3	POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	52
5.3.1.	Población diana y selección de pacientes .....	52
5.3.2.	Criterios de inclusión .....	52
5.3.3.	Criterios de exclusión .....	53
4.4	DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	53
5.4.1.	Variables sociodemográficas.....	53
5.4.2.	Variables clínicas y de actividad de la enfermedad .....	54
5.4.3.	Variables farmacológicas.....	54
5.4.4.	Variables económicas.....	56
5.5.	OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y PROCEDIMIENTO PARA EL CÁLCULO DE VARIABLES. FUENTES DE DATOS. ....	58
5.5.1.	Variables clínicas .....	58
5.5.2.	Variables económicas.....	61
4.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	66
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>68</b>
5.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN.....	68
5.2	EVOLUCIÓN GLOBAL DEL GASTO ANUAL EN LAS ARTROPATÍAS OBJETO DEL ESTUDIO, NUMERO DE PACIENTE DISPENSADO MEDIO Y COSTE POR PACIENTE MEDIO ANUAL .....	70
5.2.1	Evolución global del gasto anual en artritis reumatoide, número de paciente dispensado medio y coste paciente dispensado medio anual.....	73
5.2.2	Evolución global del gasto anual en espondiloartritis axial, número de paciente dispensado medio y coste paciente dispensado medio anual.....	76
5.2.3	Evolución global del gasto anual en artritis psoriásica, número de paciente dispensado medio y coste paciente dispensado medio anual.....	79
5.3	EVOLUCIÓN DEL GASTO ANUAL POR PRINCIPIO ACTIVO EN CADA PATOLOGÍA, NÚMERO DE PACIENTE DISPENSADO MEDIO Y COSTE PACIENTE .....	82
5.3.1	Evolución del gasto anual por principio activo en artritis reumatoide, número de paciente dispensado medio y coste paciente .....	82
5.3.2	Evolución del gasto anual por principio activo en espondiloartritis axial, número de paciente dispensado medio y coste paciente .....	92
5.3.3	Evolución del gasto anual por principio activo en artritis psoriásica, número de paciente dispensado medio y coste paciente .....	97
5.4	FACTORES QUE HAN INFLUÍDO EN LA EVOLUCIÓN DE LOS COSTES.....	103
5.4.1	Cálculo anual del ahorro en adquisiciones por principio activo en cada patología de 2009 a 2017 .....	103

5.4.2	Evolutivo del coste por principio activo (€).....	123
5.4.3	Análisis de los tratamientos optimizados por patología y por principio activo ....	126
5.4.3.1	Análisis de la optimización por medicamento en artritis reumatoide .....	126
5.4.3.2	Análisis de la optimización por medicamento en espondiloartritis axial.....	130
5.4.3.3	Análisis de la optimización por medicamento en artritis psoriásica .....	134
5.4.4	Análisis del uso de biosimilares (infliximab, etanercept y rituximab) y costes en su adquisición .....	138
5.4.4.1	Infliximab biosimilar .....	138
5.4.4.2	Etanercept biosimilar .....	141
5.4.4.3	Rituximab biosimilar.....	144
5.5	CÁLCULO DE LA CONTRIBUCIÓN DE LOS DIFERENTES FACTORES QUE INFLUYEN EN EL COSTE POR PRINCIPIO ACTIVO EN CADA PATOLOGÍA .....	146
5.5.1	Cálculo de las variables dependientes económicas en artritis reumatoide y contribución porcentual de cada factor influyente estudiado .....	147
5.5.2	Cálculo de las variables económicas en espondiloartritis axial y contribución porcentual de cada factor influyente estudiado.....	152
5.5.3	Cálculo de las variables económicas en artritis reumatoide psoriásica y contribución porcentual de cada factor influyente estudiado .....	157
5.6	RESULTADOS EN SALUD POR PATOLOGÍA.....	162
5.6.1	Mejoría clínica en los pacientes con terapias optimizadas <i>versus</i> pacientes sin terapias optimizadas en artritis reumatoide, espondiloartritis axial y artritis psoriásica.....	162
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>165</b>
6.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN.....	165
6.2	EVOLUCIÓN GLOBAL DEL GASTO ANUAL, NÚMERO DE PACIENTE DISPENSADO MEDIO Y COSTE DEL PACIENTE MEDIO ANUAL POR PATOLOGÍA, Y POR PRINCIPIO ACTIVO EN CADA PATOLOGÍA.....	166
6.3	FACTORES QUE HAN INFLUIDO EN LA EVOLUCIÓN DE LOS COSTES Y CUANTIFICACIÓN DE LOS MISMOS .....	168
6.4	RESULTADOS CLÍNICOS.....	173
6.5	FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN .....	175
<b>7.</b>	<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>176</b>
<b>8.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>178</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAGÍA .....</b>	<b>181</b>

## I. RESUMEN

---

### **TÍTULO:**

Evolución de los costes de los medicamentos biológicos utilizados en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide, espondiloartritis axial y artritis psoriásica. Factores que han influido en dicha evolución.

### **INTRODUCCIÓN:**

La disponibilidad cada vez mayor de fármacos biológicos, ha mejorado sensiblemente la capacidad de inducir remisión en muchos pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas (ERIC) y de modificar sensiblemente su evolución en otros. Dentro de las ERIC, la artritis reumatoide (AR) y las espondiloartropatías, entre las que se encuentran la espondiloartritis axial (SPA) y la artritis psoriásica (APs), adquieren especial relevancia. Pero las ERIC tienen un elevado impacto socioeconómico, dada su elevada prevalencia y su tendencia a la cronicidad, por lo que es necesario realizar estudios de costes reales, consecuencia de la práctica clínica habitual con el fin de conocer los tratamientos menos costosos, fundamental en la toma de futuras decisiones en la prescripción de diferentes opciones terapéuticas, y conseguir sistema sanitario más sostenible.

### **OBJETIVOS:**

#### **Objetivos principales:**

Calcular y analizar la evolución del coste global por paciente dispensado medio anual, y por medicamento a lo largo del estudio, en pacientes tratados con terapias biológicas en las patologías AR, SPA y APs.

Analizar y cuantificar los factores que hayan podido influir en los cambios de dichos costes, tales como: la deducción oficial (Real Decreto Ley 4/2010), otros descuentos oficiales, bonificaciones, descuentos obtenidos tras procedimientos negociados por medicamento, y en cada patología, la introducción de medicamentos biológicos biosimilares en el mercado, y optimización de dosis y/o pautas de medicamentos biológicos mediante la monitorización de niveles de fármacos biológicos y anticuerpos en sangre.



### **Objetivos específicos:**

Analizar las características demográficas y parámetros clínicos de los pacientes en cada patología.

Calcular y analizar el porcentaje de pacientes con tratamientos optimizados por medicamento en cada patología, así las pautas/dosis de optimización, a lo largo del estudio. Así como analizar resultados clínicos en los pacientes con terapias optimizadas versus no optimizadas mediante la comparación de los índices de actividad en ambos grupos para cada patología.

### **MÉTODOS:**

Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico, de utilización de fármacos biológicos en las patologías reumáticas AR, SPA y APs, en pacientes adultos, mayores de 18 años, del registro prospectivo observacional de tratamientos biológicos Servicio de Reumatología y dispensados desde el Servicio de Farmacia (sección “Atención farmacéutica y dispensación de medicamentos a pacientes externos y ambulatorios”) del Hospital Universitario La Paz (Madrid) para el tratamiento de dichas enfermedades.

El análisis de este estudio evaluó un periodo de 9 años, comprendido entre el 1 de Enero de 2009 y finalizó el 31 de Diciembre de 2017.

### **RESULTADOS:**

El número de paciente dispensado medio se incrementó de 2009 a 2017 de 232,71 a 303,58 pacientes en AR, de 104,66 a 210,98 pacientes en SPA, y de 33,17 a 81,37 pacientes en APs. El gasto anual evolucionó de 2009 a 2017 de 2.512.832€ a 2.160.240€ en AR, de 1.214.734€ a 1.493.071€ en SPA y de 393.454€ a 596.611€ en APs. Sin embargo, el coste anual por paciente dispensado medio disminuyó de 2009 a 2017 de 10.798€ a 7.116€ en AR ( $p<0.005$ ), de 11.606€ a 7.077€ en SPA ( $p=0.00001$ ) y de 2009 a 2015 de 11.862€ a 6.744€ en APs ( $p=0.00001$ ), alcanzando en 2017 el valor de 7.332€.

En 2017, los menores costes por paciente dispensado medio correspondieron a IFX (3.339€), seguidos de ETA (6.728€) y ADA (7.013€) en AR; en SPA fueron IFX (5.359€),

seguidos de ETA (6.184€) y SECU (6.709€), y en APs fueron IFX (5.267€), seguidos de ETA (5.666€) y GOL1 (7.996€).

Los fármacos biológicos en los que se obtuvieron mayores ahorros en adquisiciones y su disminución en el coste real del medicamento desde el 2009 hasta 2017 fueron IFX (- 48%), ETA (- 25,6%), RTX (- 19,8%), y ADA (- 18,9%). En 2017 se alcanzó un ahorro en adquisiciones del 43,10% en IFX biosimilar y el 29,5% en ETA biosimilar.

Los pacientes activos con terapias optimizadas se incrementaron de 2009 a 2017 de 12 pacientes (4,6%) a 116 (35,2%) en AR alcanzándose el máximo en 2013 con 119 pacientes (51,5%); en SPA se incrementaron de 2010 a 2017 de 12 pacientes (8,9%) a 95 (43,0%) alcanzándose el máximo en 2015 con 96 pacientes (50,5%); en APs se incrementaron de 2011 a 2017 de 5 pacientes (9,8%) a 37 (43,5%) en AR alcanzándose el máximo en 2016 con 46 pacientes (58,2%). Siendo los fármacos más optimizados IFX, ETA y ADA en las tres patologías, y además, TOCI en AR, y GOL1 en SPA y APs.

En 2017, el “coste real ahorrado” global en AR fue de 1.288.535€ (249.666€ debido a la deducción oficial del 7,5%, 208.868€ a otros descuentos oficiales, negociaciones y bonificaciones en la adquisición de medicamentos y, 830.000€ debido a la optimización de los tratamientos; en SPA el ahorro global fue de 915.826€ (174.236€ por la deducción oficial, 166.062€ en otros descuentos, negociaciones y bonificaciones, y 575.501€ en optimizaciones de tratamientos); en APs el ahorro global fue de 363.477€ (69.056€ por la deducción oficial, 49.548€ en otros descuentos, negociaciones y bonificaciones, y 244.872€ en optimizaciones de tratamientos).

## **CONCLUSIONES:**

- A pesar del incremento del número de pacientes tratados y del gasto global de fármacos biológicos en AR, SPA y APs, se produjo un descenso en el coste anual por paciente dispensado medio estadísticamente significativo.
- Dicho descenso a lo largo de los años, se debió a diferentes factores tales como deducción oficial y otros descuentos oficiales, negociaciones y bonificaciones en la adquisición de fármacos biológicos, la introducción de biológicos biosimilares, así

como la optimización de la terapia en los pacientes en tratamiento con dichos medicamentos.

- El factor que más contribuyó en la disminución de los costes fue la optimización de los tratamientos a través la determinación de niveles de fármacos biológicos y/o anticuerpos en sangre. A demás, los pacientes con terapias optimizadas mantuvieron un buen control clínico de la enfermedad con valores medios de baja actividad en general, y en determinados parámetros valores medios de remisión.
- Los fármacos biológicos en los que se obtuvieron mayores ahorros en adquisiciones, disminuyendo el coste real por medicamento, desde el 2009 hasta 2017 fueron los siguientes: IFX, ETA, RTX (de estos tres fármacos ya existe su biosimilar), y ADA.
- Los fármacos biológicos más optimizados fueron ETA, ADA e IFX en las tres patologías, además de TOCI en AR, y GOLJ en SPA y APs.
- Sólo en 2017, el “coste real ahorrado” global en ERIC fue de 2.567.834€, en el que se incluyeron 492.983€ debido a la deducción oficial del 7,5%, 424.478€ debido a otros descuentos oficiales, negociaciones y bonificaciones en la adquisición de medicamentos y, 1.650.373€ debido a la optimización de los tratamientos.

## II. ABREVIATURAS

---

ABA: Abatacept

ACPA: Anticuerpos anticitrulina

ADA: Adalimumab

AINEs: Análgicos inflamatorios no esteroideos

Anti-TNF: Anticuerpos contra factor de necrosis tumoral

APs: Artritis psoriásica

AR: Artritis reumatoide

ASDAS: (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score): Índice de actividad en Espodiloartritis

BARI: Baricitinib

BASDAI: (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ): Índice de actividad en Espodiloartritis

CTZ: Certolizumab

DAS 28 (Disease Activity Score): Índice compuesto de actividad clínica en AR

EA: Espondilitis anquilosante

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

ERIC: Enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas

ETA:Etanercept

EULAR: European League Against Rheumatism

FAME: Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad

FR: Factor reumatoide

GMP: Normas de correcta fabricación

GOLI: Golimuamb

HLA B27: Antígeno leucocitario humano relacionada con las espondiloartritiopatías,

IFX: Infliximab

IL: Interleuquina

IV: Vía intravenosa

IVA: Impuesto de Valor añadido. Para los medicamentos es un 4%

MIA: Autorización de fabricación e importación

MTX: Metotrexato

PCR: Proteína C reactiva

PSO: Psoriasis

PVL: Precio de venta del Laboratorio

RTX: Rituximab

SC: Vía subcutánea

SDAI: (Simple Disease Activity Index): Índice simplificado de la actividad de la enfermedad (AR)

SECU: Secukinumab

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SER: Sociedad Española de Reumatología

SFZ: Sulfasalazina

SPA: Espondiloartroartritis axial

TCZ: Tocilizumab

TDM: Monitorización de fármacos (Therapeutics drug monitoring)

TNF-alfa: Factor de necrosis tumoral

TOFA: Tofacitinib

USTE: Ustekinumab

VGM: Valoración Global por el médico

VPG: Valoración Global por el paciente

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

### III. ÍNDICE DE FIGURAS

---

Figura 1: Algoritmo terapéutico en artritis reumatoide.

Figura 2: Algoritmo para el tratamiento de la espondiloartritis axial

Figura 3. Algoritmo para el tratamiento de la artritis periférica en la artritis psoriásica.

Figura 4: FarmaTools 2.5 Dominion®: módulo gestión económica: unidades de medicamento adquiridas (unidades compradas y unidades bonificadas).

Figura 5. FarmaTools 2.5 Dominion®: módulo de dispensación a pacientes externos

Figura 6: Base de datos del Servicio de Reumatología (pantalla antecedentes personales).

Figura 7: Base de datos del Servicio de Reumatología (pantalla datos clínicos en cada visita).

Figura 8: FarmaTools 2.5 Dominion®: módulo de gestión económica

Figura 9: FarmaTools 2.5 Dominion®: módulo gestión económica: gastos y descuentos en la adquisición de medicamentos con diferentes formas farmacéuticas de igual dosis.

Figura 10: FarmaTools 2.5 Dominion®: módulo gestión económica: gastos y descuentos en la adquisición de medicamentos con diferentes formas farmacéuticas y diferentes dosis.

Figura 11: Evolución del gasto anual del global de artropatías

Figura 12: Evolución del número de paciente dispensado medio en artropatías

Figura 13: Evolución del coste anual por paciente en artropatías

Figura 14: Evolución del gasto anual en artritis reumatoide

Figura 15: Evolución del número de paciente dispensado medio en artritis reumatoide

Figura 16: Evolución del coste anual por paciente en artritis reumatoide

Figura 17: Gráfico de tendencia de la evolución del coste anual por paciente en artritis reumatoide

Figura 18: Evolución del gasto anual en espondiloartritis axial

Figura 19: Evolución del número de paciente dispensado medio en espondiloartritis axial

Figura 20: Evolución del coste anual por paciente (€) en espondiloartritis axial

Figura 21: Gráfico de tendencia de la evolución del coste anual por paciente en espondiloartritis axial

Figura 22: Evolución del gasto anual en artritis psoriásica.

Figura 23: Evolución del número de paciente dispensado medio en artritis psoriásica

Figura 24: Evolución del coste anual por paciente (€) en artritis psoriásica

Figura 25: Gráfico de tendencia de la evolución del coste anual por paciente en artritis psoriásica

Figura 26: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con infliximab en artritis reumatoide y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio

Figura 27: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con adalimumab en artritis reumatoide y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.

Figura 28: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con etanercept en artritis reumatoide y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.

Figura 29: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con tocilizumab intravenoso y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.

Figura 30: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con certolizumab en artritis reumatoide y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.

Figura 31: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con golimumab en artritis reumatoide y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.

Figura 32: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con rituximab en artritis reumatoide y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.

Figura 33: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con abatacept intravenoso en artritis reumatoide y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.

Figura 34: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con abatacept subcutáneo en artritis reumatoide y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.

Figura 35: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con infliximab en espondiloartritis y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.

Figura 36: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con etanercept en espondiloartritis y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.

Figura 37: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con adalimumab en espondiloartritis y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.

Figura 38: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con golimumab en espondiloartritis y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.

Figura 39: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con infliximab en artritis psoriásica y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.

Figura 40: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con etanercept en artritis psoriásica y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.

Figura 41: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con adalimumab en artritis psoriásica y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.

Figura 42: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con golimumab en artritis psoriásica y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.

Figura 43: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con certolizumab en artritis psoriásica y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.

Figura 44: Evolución de pacientes con pautas optimizadas a lo largo del estudio en artritis reumatoide

Figura 45: Número de pacientes optimizados por principio activo y año en artritis reumatoide.

Figura 46: Distribución del tipo de pautas optimizadas en artritis reumatoide en 2017 (número de pacientes y porcentaje)

Figura 47: Evolución de pacientes con pautas optimizadas a lo largo del estudio en espondiloartritis axial

Figura 48. Número de pacientes optimizados por principio activo y año en espondiloartritis axial.



Figura 49: Distribución de pautas optimizadas en espondiloartritis axial en 2017 (número de pacientes y porcentaje)

Figura 50: Evolución de pacientes con pautas optimizadas a lo largo del estudio en artritis psoriásica.

Figura 51. Número de pacientes optimizados por principio activo y año en artritis psoriásica.

Figura 52: Distribución de pautas optimizadas en artritis psoriásica en 2017 (número de pacientes y porcentaje).

Figura 53: Evolución de las diferentes cantidades ahorradas y sus porcentajes a lo largo del estudio en artritis reumatoide.

Figura 54: Gráfico de tendencia del ahorro en optimizaciones en artritis reumatoide.

Figura 55: Evolución de las diferentes cantidades ahorradas y sus porcentajes a lo largo del estudio en espondiloartritis axial.

Figura 56: Gráficos de tendencia del ahorro global y el ahorro en optimizaciones en espondiloartritis axial.

Figura 57: Evolución de las diferentes cantidades ahorradas y sus porcentajes a lo largo del estudio en artritis psoriásica.

Figura 58: Gráficos de tendencia del ahorro global y el ahorro en optimizaciones en artritis psoriásica.

#### IV. ÍNDICE DE TABLAS

---

Tabla 1: Categorías de actividad en artritis reumatoide y artritis psoriásica.

Tabla 2 : Criterios de mejoría de la EULAR en artritis reumatoide utilizando el DAS28.

Tabla 3: Categorías de actividad en espondiloartritis axial.

Tabla 4. Datos de la Subdirección de Farmacia y Productos sanitarios, del Servicio Madrileño de Salud.

Tabla 5: Características demográficas y clínicas de los pacientes con artritis reumatoide.

Tabla 6: Características demográficas y clínicas de los pacientes con espondiloartritis axial.

Tabla 7: Características demográficas y clínicas de los pacientes con artritis psoriásica.

Tabla 8: Evolución del número de paciente dispensado medio, gasto anual y coste del paciente dispensado medio anual en artropatías.

Tabla 9: Evolución del número de paciente dispensado medio, gasto anual y coste del paciente dispensado medio anual en artritis reumatoide.

Tabla 10: Evolución del número de paciente dispensado medio, gasto anual y coste del paciente dispensado medio anual en espondiloartritis axial.

Tabla 11: Evolución del número de paciente dispensado medio, gasto anual y coste del paciente dispensado medio anual en artritis psoriásica.

Tabla 12: Evolución del número de paciente dispensado medio, gasto anual y coste del paciente dispensado medio anual por principio activo en artritis reumatoide.

Tabla 13: Evolución del número de paciente dispensado medio, gasto anual y coste del paciente dispensado medio anual por principio activo en espondiloartritis axial.

Tabla 14: Evolución del número de paciente dispensado medio, gasto anual y coste del paciente dispensado medio anual por principio activo en artritis psoriásica.

Tabla 15: Coste total ahorrado en adquisiciones de adalimumab y distribución del ahorro y unidades consumidas por patología en cada año.

Tabla 16: Coste total ahorrado en adquisiciones de infliximab y distribución del ahorro y unidades consumidas por patología en cada año.

Tabla 17: Coste total ahorrado en adquisiciones de etanercept y distribución del ahorro y unidades consumidas por patología en cada año.

Tabla 18: Coste total ahorrado en adquisiciones de certolizumab y distribución del ahorro y unidades consumidas por patología en cada año.

Tabla 19: Coste total ahorrado en adquisiciones de golimumab y distribución del ahorro y unidades consumidas por patología en cada año.

Tabla 20: Coste total ahorrado en adquisiciones de abatacept y distribución del ahorro y unidades consumidas por patología en cada año.

Tabla 21: Coste total ahorrado en adquisiciones de tocilizumab y distribución del ahorro y unidades consumidas por patología en cada año.

Tabla 22: Coste total ahorrado en adquisiciones de rituximab y distribución del ahorro y unidades consumidas por patología en cada año.

Tabla 23: Coste total ahorrado en adquisiciones de los nuevos medicamentos de 2017 y distribución del ahorro y unidades consumidas por patología.

Tabla 24: Incremento 2017 *versus* inicio estudio del coste original, coste real por unidad y coste real mensual por medicamento

Tabla 25: Pacientes activos con pautas optimizadas por medicamento en artritis reumatoide.

Tabla 26: Pacientes activos con pautas optimizadas por medicamento en espondiloartritis axial

Tabla 27: Pacientes activos con pautas optimizadas por medicamento en artritis psoriásica

Tabla 28: Evolución de los pacientes que inician tratamiento con infliximab de referencia y biosimilar a lo largo del tiempo.

Tabla 29: Evolución del porcentaje de pacientes que inician tratamiento con infliximab biosimilar en cada patología.

Tabla 30: Evolución del porcentaje de pacientes con infliximab biosimilar respecto al total de pacientes con infliximab en cada patología a lo largo del tiempo.

Tabla 31: Costes en adquisiciones de infliximab referencia versus biosimilar y unidades consumidas por patología en cada año.

Tabla 32: Situación de los pacientes que inician tratamiento con etanercept de referencia y biosimilar en 2017.

Tabla 33: Evolución del porcentaje de pacientes que inician tratamiento a etanercept biosimilar en cada patología.

Tabla 34: Porcentaje de pacientes con etanercept biosimilar respecto al total de pacientes con etanercept en cada patología en 2017.

Tabla 35: Costes en adquisiciones de etanercept referencia versus biosimilar y unidades consumidas por patología en cada año.

Tabla 36: Situación de los inicios de tratamiento con rituximab de referencia y biosimilar en 2017 en artritis reumatoide.

Tabla 37: Costes en adquisiciones de rituximab referencia versus biosimilar y unidades consumidas por patología en cada año.

Tabla 38: Cálculo de las variables dependientes económicas en artritis reumatoide por medicamento y total (años impares)

Tabla 39: Resumen de la evolución de los costes ahorrados a lo largo del estudio en artritis reumatoide.

Tabla 40: Cálculo de las variables dependientes económicas en espondiloartritis axial por medicamento y total (años impares).

Tabla 41: Resumen de la evolución de los costes ahorrados a lo largo del estudio en espondiloartritis axial.

Tabla 42: Cálculo de las variables dependientes económicas en artritis psoriásica por medicamento y total (años impares)

Tabla 43: Resumen de la evolución de los costes ahorrados a lo largo del estudio en artritis psoriásica.

Tabla 44: Características clínicas de los pacientes con tratamientos optimizados y no optimizados en artritis reumatoide.

Tabla 45: Características clínicas de los pacientes con tratamientos optimizados y no optimizados en espondiloartritis axial.

Tabla 46: Características clínicas de los pacientes con tratamientos optimizados y no optimizados en artritis psoriásica.

## ■ INTRODUCCIÓN

---

### 1.1 PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS

Las enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas (ERIC) tienen un elevado impacto socioeconómico, dada su elevada prevalencia elevada y su tendencia a la cronicidad. Se estima que en España estas afecciones son la causan la mitad de las incapacidades laborales permanentes, de la cuarta parte de las bajas laborales, con una pérdida de 21 millones de horas de trabajo, de manera que, entre gasto directo e indirecto, su coste en los países desarrollados se acerca al 1,5% del PIB(1).

El término de **enfermedades reumáticas** -o el aún más común y simple de **reumas**- es con el que se ha definido siempre a toda una serie de procesos patológicos que afectan predominantemente a las estructuras del aparato locomotor y que cursan con dolor, deformidad e impotencia funcional. Las **enfermedades reumáticas** son unas afecciones generales del organismo, de naturaleza infecciosa o tóxico degenerativa, de curso crónico y progresivo casi siempre, que afectan al mesénquima y a sus derivaciones (ligamentos, tendones, cápsulas articulares, músculos, etc.), con localizaciones especiales en órganos incluso de importancia vital, como el corazón o el cerebro. Se dividen en dos grupos: **primarias**, cuando el agente etiológico no es conocido, y **secundarias**, de etiología conocida. En el primer grupo, como patologías autoinmunes de carácter reumatológico, tenemos, principalmente, la **artritis reumatoide (AR)** y el **lupus eritematoso** sistémico, aunque podríamos incluir la Espondilitis Anquilosante (EA), Artritis Psoriásica (APs), Artritis Reumatoide Juvenil y muchas otras (2).

El conocimiento de la fisiopatología es fundamental para entender los mecanismos de acción de los fármacos involucrados en el tratamiento de estas patologías ya que las células, citoquinas y moléculas que intervienen en estos procesos inmunológicos e inflamatorios son las dianas terapéuticas frente a las que van a actuar los tratamientos farmacológicos objeto de esta tesis doctoral.

## 1.2 ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica crónica autoinmune, caracterizada por inflamación poliarticular, simétrica y bilateral que compromete pequeñas y grandes articulaciones (3). Es la artritis inflamatoria más frecuente con una prevalencia global que oscila entre el 0,3 y el 1,2% (4,5). La AR es más frecuente en mujeres que en hombres (2-3 mujeres por cada hombre) (6) y suele aparecer entre la cuarta y sexta década de la vida. Es considerada una enfermedad grave que tiene gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Se ha demostrado que la mayoría de los pacientes desarrollan una enfermedad progresiva, con daño estructural, deterioro de su capacidad funcional, laboral y un aumento significativo de la morbilidad (7). El principal objetivo del tratamiento de la AR es lograr la remisión o, por lo menos, actividad baja de la enfermedad. El desafío actual es diagnosticarla tempranamente e iniciar un tratamiento oportuno y eficaz a fin de evitar y retardar el daño articular, mejorar la calidad de vida y disminuir morbilidad (8).

La AR se caracteriza por la inflamación de la membrana sinovial, seguida de la formación de un tejido que se llama “pannus” y que conduce a la destrucción del cartílago y erosión de los huesos con la consiguiente limitación funcional, junto con las manifestaciones extraarticulares (9).

En la inflamación de las articulaciones intervienen una serie de cascadas inflamatorias, desencadenadas probablemente por la inmunidad adaptativa (10). La membrana sinovial es el lugar donde se inicia el proceso inflamatorio articular y está compuesta por una población de células entre las que destacan los fibroblastos y los macrófagos. La inflamación de la membrana sinovial se produce tras la infiltración en la misma de linfocitos T (11) y B (12), células endoteliales y macrófagos activados, que van a producir una serie de mediadores solubles, en su mayoría (13,14) pero también factores de crecimiento, quimiocinas y moléculas que participan en la señalización intracelular producidas principalmente por las células del sistema inmunológico y que actúan como mediadores fundamentales en la transmisión de señales intercelulares. Las vías de transducción de señales intracelulares también pueden estar implicadas en la patogénesis de la AR (vías de la quinasa Janus, quinasas proteínicas

activadoras de mitógenos, NFκB, quinasa c-Jun N-terminal, RANKL, ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B, etc.).

### 1.3 ESPONDILOARTROPATÍAS O ESPONDILOARTRITIS

Las espondiloartropatías o espondiloartritis son un grupo de enfermedades reumáticas crónicas que comparten características clínicas genéticas, patogénicas y radiológicas que las identifican y, a la vez, las diferencian claramente de otros procesos osteoarticulares inflamatorios (15). Dentro de este grupo, además de otras, se incluyen en la actualidad la **espondiloartritis axial (SPA)** con daño estructural radiográfico visible, que engloba la espondilitis anquilosante (EA) y la EspAax no radiográfica, y la **artritis psoriásica (APs)** (16).

Las cifras de prevalencia de las espondiloartritis se sitúan entre el 0,1% y el 2,5% de la población y se estima una incidencia que va desde los 0,84 casos a los 77 casos por cada 100.000 habitantes/año (17) y la incidencia anual es de 62,5 personas por cada 100.000 (18).

Las SPA se caracterizan por inflamación preponderante del esqueleto axial (principalmente las articulaciones sacroilíacas y columna vertebral) y las entesis, y cuya lesión más característica es la sacroilitis (19). El proceso inflamatorio puede provocar una osificación condral y anquilosis fibrosa que conduce, en estadios avanzados y hasta en un 30% de los pacientes, a la anquilosis. Otra característica, menos frecuente pero no por ello menos importante, es la afectación de articulaciones periféricas, en especial de las articulaciones de miembros inferiores como las caderas, rodillas y pies, pudiendo aparecer manifestaciones extra-articulares como la uveítis (17,20). Se asocia estrechamente con el HLA-B27 (21).

La APs es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema musculoesquelético, generalmente asociada a psoriasis, que puede afectar a las articulaciones periféricas, las del esqueleto axial (columna vertebral y sacroiliacas), las entesis (sitios de inserción de ligamentos al hueso), vainas tendinosas (dactilitis), piel, uñas y otros órganos (intestino, ojo). Sus variadas formas de presentación y de manifestaciones tanto musculoesqueléticas como cutáneas hacen que su manejo sea más complejo y necesite la colaboración de varios especialistas,



fundamentalmente reumatólogos y dermatólogos (17,22). La prevalencia de la APs puede variar entre el 0,3% y el 1,0% (22). El perfil genético de la APs se asocia al HLA-B27, HLA-B38 y HLA-B39 (23).

## **1.2 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS**

### **1.2.1 GENERALIZADADES EN LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE**

El tratamiento de la AR debe dirigirse a controlar la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir la invalidez de los pacientes. Aunque los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) proporcionan un alivio sintomático, su eficacia es sólo marginal, de manera que el tratamiento de esta enfermedad se basa en la utilización de los denominados fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Éstos son los únicos agentes que en estudios controlados han mostrado capacidad para actuar contra las diferentes manifestaciones de la AR. Existen tres grandes grupos de fármacos que reúnen estas características: los FAME tradicionales, pequeñas moléculas de síntesis química que no actúan contra una diana terapéutica específica implicada en el proceso patogénico de la respuesta inmunitaria, las denominadas terapias biológicas que actúan contra una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la enfermedad (24–26), y los FAME sintéticos dirigidos, también conocidos como “inhibidores de JAK” (26–29).

La aplicación de estas nuevas estrategias, junto con la disponibilidad cada vez mayor de agentes biológicos, ha mejorado sensiblemente nuestra capacidad de inducir remisión en muchos pacientes con AR y de modificar sensiblemente su evolución en otros. Sin embargo, hay que tener en cuenta que incluso los nuevos agentes biológicos no logran la respuesta necesaria en más de un 40–50% de los pacientes, y es frecuente que dejen de ser eficaces con el tiempo (30) .

En estudios controlados de pacientes con AR y respuesta insuficiente al tratamiento convencional con FAME, principalmente el metotrexato (MTX), los anti-TNF, especialmente cuando se combinan con MTX, son superiores a ese fármaco usado en monoterapia, tanto desde el punto de vista de la actividad clínica como de la progresión radiológica (31–33). Los

anti-TNF son infliximab (IFX), adalimumab (ADA), etenercept (ETA), golimumab (GOLI) y certolizumab (CTZ). Además, estudios controlados en pacientes con AR de inicio han demostrado que el tratamiento precoz con cualquier anti-TNF, especialmente si se combina con MTX, es capaz de inducir remisión en una proporción considerable de pacientes, así como de evitar el desarrollo de lesiones radiográficas o detener su progresión, en mayor medida que el tratamiento con MTX solo (24–26). No hay datos que avalen la superioridad de un anti-TNF sobre otro, por lo que la elección concreta depende del criterio médico y de las circunstancias particulares de cada paciente. No obstante, se quiere llamar la atención sobre sus diferentes estructuras, inmunogenicidad y mecanismos de acción, por lo que la falta de respuesta a uno de ellos no implica en modo alguno la ineficacia de otro. En este sentido, hay datos de que los pacientes que no han respondido a un anti-TNF pueden responder satisfactoriamente a otro (23). Aunque los anti-TNF pueden administrarse en monoterapia, los estudios indican que ambos son más eficaces cuando se administran junto con MTX a las dosis adecuadas (15–20mg semanales)(24,25)(34)(35). Por lo tanto, cuando se administren anti-TNF, la combinación con MTX es actualmente la pauta más aconsejable, a no ser que en el paciente se de toxicidad o intolerancia a dicho fármaco. No existen estudios controlados que demuestren que la combinación de un FAME distinto de MTX y anti-TNF mejore la eficacia de éstos. Sin embargo, es práctica frecuente que, en los pacientes con intolerancia al MTX, el anti-TNF se combine con otro FAME distinto, especialmente leflunomida (36).

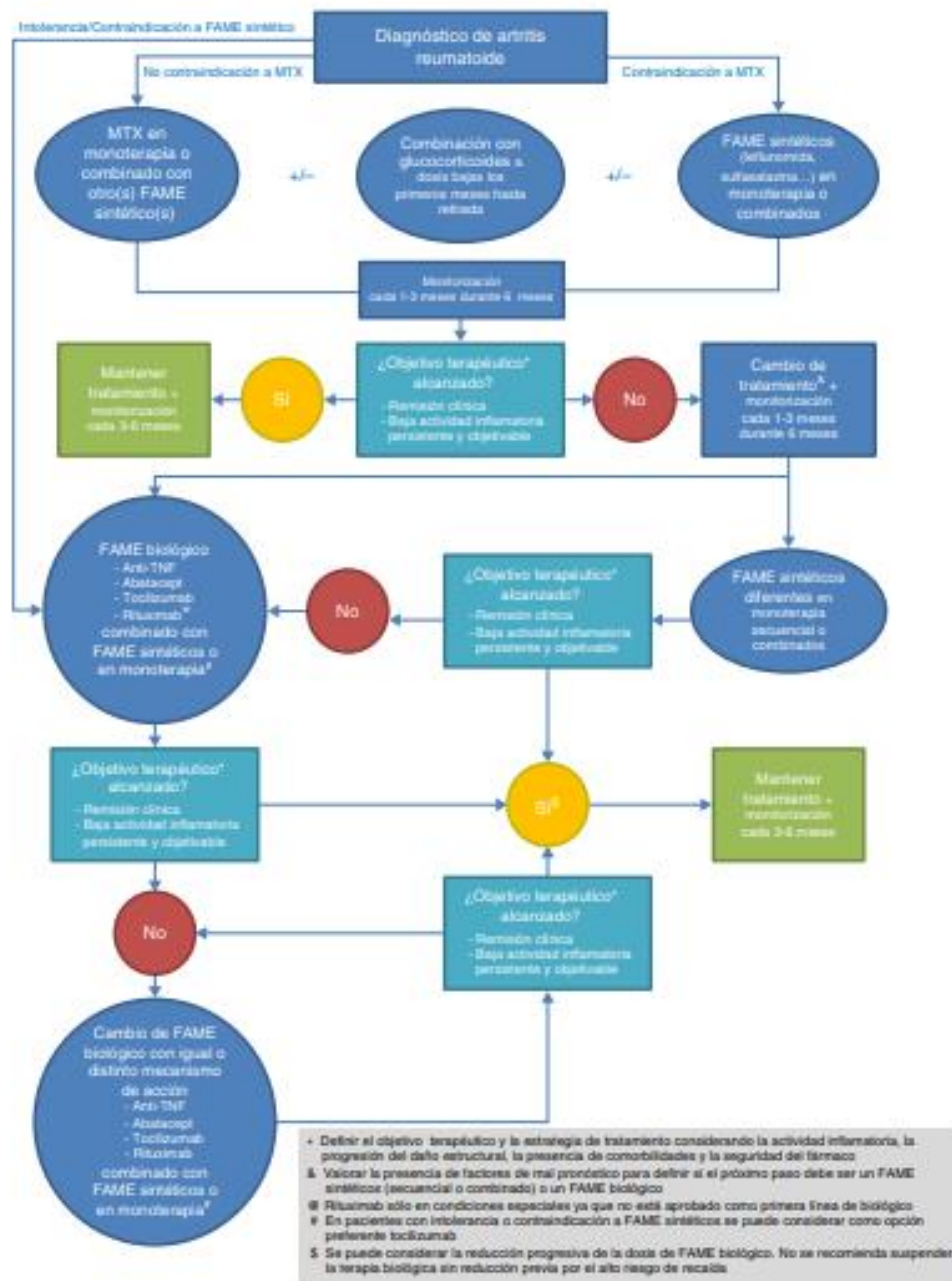
El fallo en el tratamiento con un primer anti-TNF se puede clasificar en tres grupos: **el fallo primario**, en el que el biológico nunca consigue una respuesta adecuada a pesar de presentar concentraciones adecuadas de fármaco y es de suponer que en estos casos la enfermedad no está mediada por el TNF; **el fallo secundario**, en el que la mejoría inicial se va perdiendo con el tiempo y, en muchos casos, el desarrollo de anticuerpos antifármaco biológico (inmunogenicidad) es una de las razones responsables y, finalmente, **el fallo por efectos secundarios**; cuando la respuesta, a pesar de ser significativa, no es tan buena como sería deseable y no se consigue el objetivo terapéutico (24–26,35). Ante cualquiera de estos tres fallos, debemos plantearnos un segundo fármaco biológico. Se puede utilizar un segundo anti-TNF (si el primer biológico era un anti-TNF, abatacept (ABA), rituximab (RTX) o tocilizumab

(TCZ). La respuesta terapéutica se debe valorar a los 3 meses y en caso de mejoría parcial se recomienda esperar hasta los 6 meses, ya que en algunos pacientes, sobre todo con enfermedad basal más activa, la respuesta es más lenta (35). Si el primer anti-TNF falla por falta de eficacia o por efectos secundarios, el segundo anti-TNF tiene más posibilidades de fallar por el mismo motivo y habrá que tenerlo en cuenta. En publicaciones basadas en el desarrollo de inmunogenicidad de los anti-TNF se sugiere que si el primer biológico anti-TNF falla por el desarrollo de anticuerpos (lo que equivaldría a un fracaso secundario), el segundo biológico que se debe usar es otro anti-TNF; mientras que si la respuesta al primer anti-TNF es insuficiente, a pesar de tener valores de fármaco adecuados, se debe cambiar de diana terapéutica. TCZ y ABA se pueden usar como segundo biológico en cualquier situación sin que existan recomendaciones específicas. Si el segundo anti-TNF falla, el uso de un tercer anti-TNF no está recomendado y se debe cambiar de diana terapéutica (25,26,35).

Todas estas recomendaciones quedan reflejadas en el algoritmo terapéutico expuesto a continuación en la Figura1.

Figura 1: Algoritmo terapéutico en artritis reumatoide.

R. Sarmiento et al. / Reumatol Clin. 2015;11(5):279-294



## **1.2.2 GENERALIDADES EN LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN LAS ESPONDILOARTRITIS AXIAL**

El objetivo del tratamiento tanto de las SPA como de la APs es la remisión de la enfermedad o, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas y signos (inflamación articular, dolor, rigidez axial y periférica, etc.), preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y controlar el daño estructural (37,38).

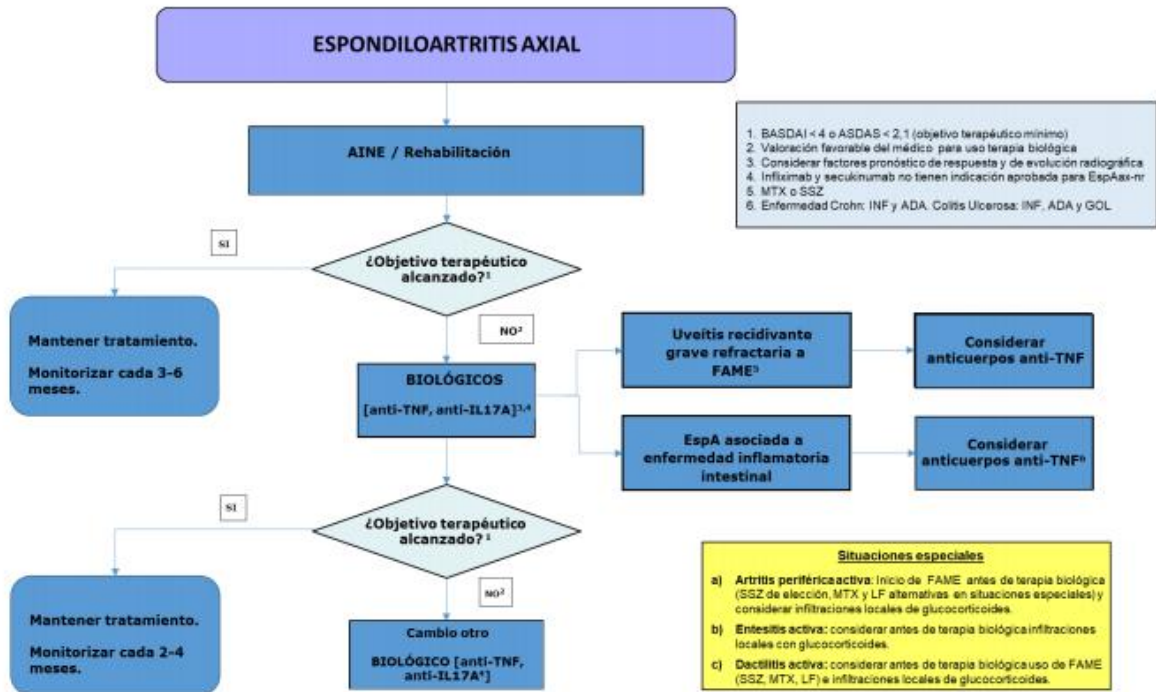
Se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico en pacientes con SPA tan pronto se haya realizado el diagnóstico (39,40) y una intervención farmacológica precoz con FAME sintéticos convencionales en APs (39,41,42).

Se recomienda la utilización de anti-TNF como tratamiento de elección para la SPA (radiológica y no radiológica) porque disminuye la actividad inflamatoria y mejora la capacidad funcional (37,39,41) y han resultado eficaces en la disminución del número de recidivas de uveítis y mejora del pronóstico visual en pacientes con EA, es decir SPA radiológicas (41). La terapia biológica es capaz de reducir la inflamación ósea vertebral y de sacroilíacas, así como en reducir la progresión radiográfica (43).

Los pacientes con SPA que fracasaron a un primer anti-TNF podrían ser tratados con otro Anti-TNF o AntiIL17A (48). La respuesta clínica observada es menor que con un primer anti-TNF (44). La supervivencia del fármaco fue menor en los sucesivos cambios de anti-TNF cuando el cambio es por ineficacia secundaria y toxicidad; en la situación de ineficacia primaria a un anti-TNF, sería razonable valorar el cambio de diana terapéutica y utilizar secukinumab (SECU)(39).

A continuación se exponen los algoritmos para el tratamiento de la SPA (Figura 2).

Figura 2: Algoritmo para el tratamiento de la espondiloartritis axial



### 1.2.3 GENERALIDADES EN LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN LA ARTRITIS PSORIÁSICA

Las terapias biológicas en monoterapia han demostrado mayor eficacia que los FAME convencionales en el tratamiento de la **APs** en sus diferentes manifestaciones (periférica, axial, dactilitis, uveítis y entesitis) (39,41). Se recomienda el uso de los biológicos en pacientes con **APs periférica** refractarios al menos a un FAME, así como sin FAME previo la SPA no radiológica se acompañe de PCR alta y/o signos de inflamación en RMN (39). En pacientes con formas predominantemente **axiales de APs** refractarias a AINEs se recomienda el uso de la terapia biológica (anti-TNF o anti-IL17A) (39).

En la **APs periférica** activa se recomienda los FAME convencionales (MTX, leflunomida y sulfasalazina (SFZ) como tratamiento de primera línea, siendo del MTX de primera elección, (nunca para tratar los síntomas de enfermedad axial). También se recomienda la terapia biológica tanto en monoterapia como en combinación a FAME (la terapia combinada con MTX podría aumentar la supervivencia de los fármacos anti-TNF) (39,41,45).

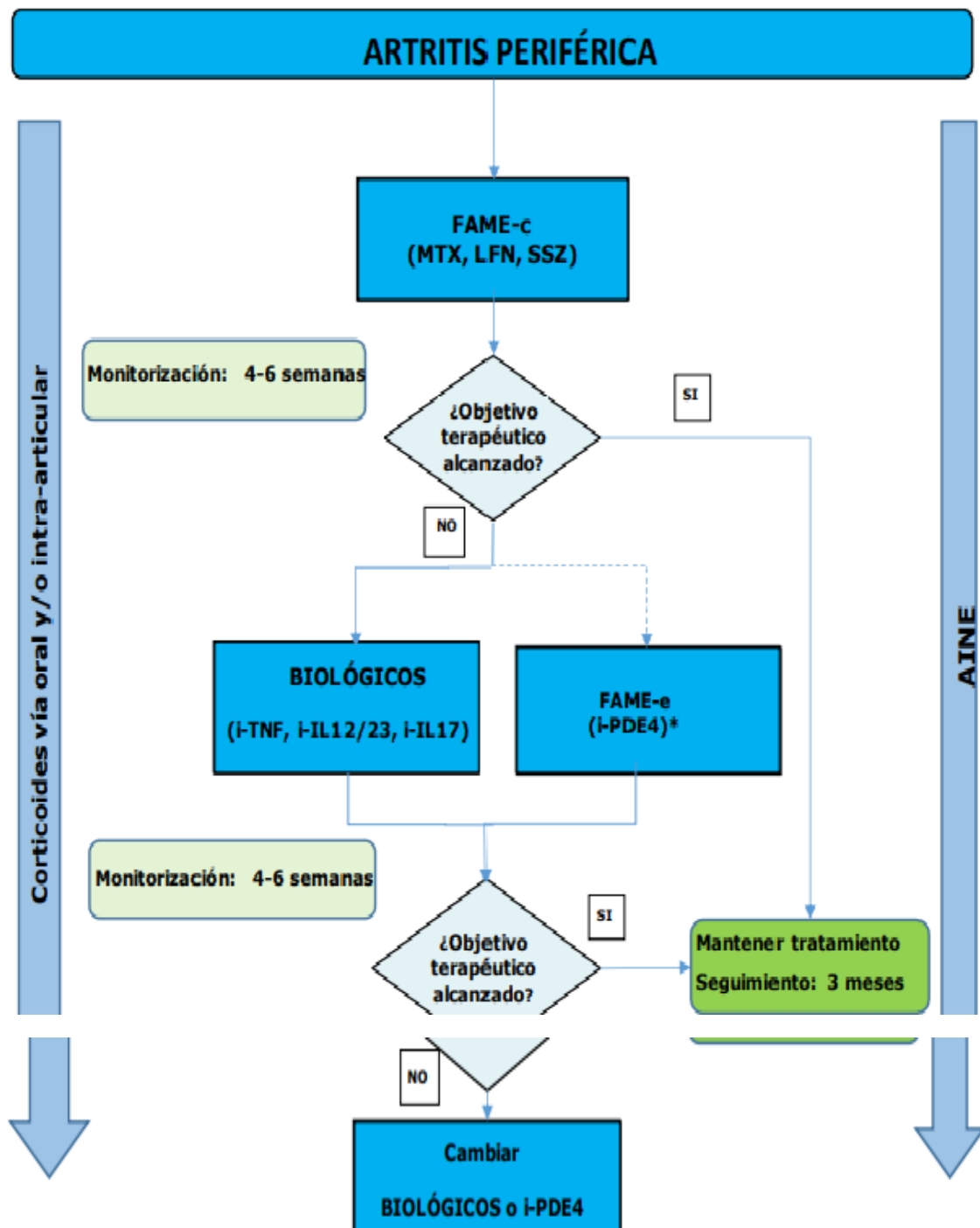
Cuando los FAME convencionales han sido ineficaces o existe intolerancia a los mismos se puede recurrir a los AntiTNF (46) o a los Anti-IL17A (SECU) (47) o anti-IL12/23 (ustekinumab (USTE))(48), estos dos últimos especialmente en aquellos casos con afectación cutánea grave (39). También podría considerarse el uso de apremilast tras fracaso o intolerancia a FAME convencionales, cuando se considere que es más conveniente que la terapia biológica, así como pacientes con APs y entesitis y/o dactilitis refractarias a AINEs y tratamiento local con infiltraciones de corticoides, previo al uso de terapia biológica (39).

En pacientes con APs periférica y fallo a un anti-TNF, se debe cambiar a otro anti-TNF u otro fármaco con diferente mecanismo de acción como anti-IL17A, Anti IL12/23 o apremilast (39).

A continuación se exponen los algoritmos para el tratamiento de la APs periférica (Figura 3).



Figura 3. Algoritmo para el tratamiento de la artritis periférica en la artritis psoriásica.



\* Se recomienda la utilización de apremilast para el tratamiento de artritis periférica tras fracaso o intolerancia a FAME-c cuando se considere que es más conveniente que la terapia biológica por el perfil del paciente

### 1.2.4 FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS

Los fármacos biológicos en las patologías objeto de esta tesis doctoral son los siguientes:

**Infliximab (IFX)**, es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de transmembrana del TNF-alfa, inhibiendo su actividad funcional. Está indicado en AR, EA\*, y APs en primera línea tras respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME (incluyendo MTX), en monoterapia o en combinación con FAME sintéticos. También está indicado su uso sin tratamiento previo con FAME (49). Se comercializó en 2006 y se administra en perfusión intravenosa (IV) en semanas 0, 2, 4 y a partir de ésta última cada 8 semanas a 3mg/Kg en AR y 5mg/Kg en EA y APs. En 2015 se introdujo en España su biosimilar (50), (51) .

**Etanercept (ETA)**, cuyo mecanismo de acción es la inhibición competitiva de la unión del Receptor-TNF de la superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por el TNF, provoca que éste sea biológicamente inactivo, y se comercializó en 2009. ETA también puede modular la respuesta biológica controlada citoquinas que se inducen o regulan por el TNF-alfa. Se administran 50mg semanalmente vía subcutánea (SC) (52). En 2017 se introdujo en España su biosimilar. Está indicado en AR, EA, SPA radiológica\* y no radiológica y APs en primera línea tras respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME, en monoterapia o en combinación con FAME sintéticos. También está indicado su uso sin tratamiento previo con FAME. En 2017 se introdujo en España su biosimilar (53)..

**Adalimumab (ADA)**, se une específicamente al TNF-alfa y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular; también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria. Está indicado en AR, SPA, y APs en primera línea tras respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME\* (incluyendo MTX), en monoterapia o en combinación con FAME sintéticos. También está indicado su uso sin tratamiento previo con FAME (54). Se comercializó en 2006 y

se administra en dosis de 40mg vía SC cada 2 semanas. En 2018 se introdujo en España su biosimilar.

**Certolizumab pegol (CTZ)**, inhibidor del TNF-alfa, que neutraliza de forma selectiva. Se comercializó en España en 2010. Está indicado en AR y SPA\* en primera línea tras respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME\* (incluyendo MTX), en monoterapia o en combinación con FAME sintéticos. También está indicado su uso sin tratamiento previo con FAME en AR. Se administra en dosis de 200mg vía SC cada 2 semanas (55).

**Golimumab (GOLI)** es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF-alfa humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF-alfa a sus receptores. Se comercializó en España a final de 2009, y se introdujo en la práctica clínica habitual en nuestro hospital en 2011. Está indicado en AR y SPA\* tanto en primera línea como tras respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME\* (incluyendo MTX), en monoterapia o en combinación con FAME sintéticos. Se administra en dosis de 50mg vía SC, mensualmente (56).

(\*)Nota para FAME en SPA: en SPA no se usan FAME sintéticos, se utilizan los fármacos biológicos tras respuesta inadecuada o intolerantes a AINEs; los FAME sólo se utilizan en espondiloartritis periférica (35), (57),(58), (39).

**Rituximab (RTX)** es un anticuerpo monoclonal quimérico específico contra el CD20, molécula expresada selectivamente en la superficie de las células B; este fármaco produce una depleción selectiva y prolongada de este tipo de linfocitos. Se administra IV en dos perfusiones de 1.000mg en semana 0 y semana 2. No tiene aprobada la indicación como agente biológico de primera línea en AR y a pesar de no constar en la ficha técnica, el uso de RTX está recomendado (incluso como primer biológico en pacientes con antecedentes de neoplasias), aunque la evidencia solo está demostrada en las neoplasias hematológicas, los síndromes de superposición como los lupus inducidos por anti-TNF, la tuberculosis relacionada con los anti-TNF y la presencia de enfermedad desmielinizante. Ha demostrado eficacia en pacientes con enfermedad seropositiva (tanto FR como ACPA) (35). Está indicado tras respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME incluyendo anti-TNF, combinado con MTX. En 2017 se introdujo en España su biosimilar.

**Abatacept (ABA)** es una proteína de fusión constituida por el receptor CTLA4 unido a la inmunoglobulina IgG humana, que inhibe la unión del B7 con el CD80 e interfiere así con la

llamada segunda señal necesaria para la activación de los linfocitos T. No está indicado como terapia biológica de primera línea en Europa, sino tras respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME incluyendo anti-TNF, en monoterapia o combinado con MTX en AR. Se administra IV en base al peso entre 500 y 1.000mg y se administra en semana 0, 2 y cada 4 semanas (59). En 2015 se introdujo en España la presentación en jeringa precargada de 125mg de administración semanal vía SC.

**Tocilizumab (TZL)** es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la IL-6, disponible en España desde 2009. Se administra vía IV a 8mg/Kg peso cada 4 semanas para el tratamiento de la AR tras respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME incluyendo anti TNF, en monoterapia o combinado con MTX (60). En 2015 se introdujo en España la presentación en jeringa precargada de 162 mg de administración semanal vía SC.

**Tofacitinib (TOFA)** es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las JAK (JAK 1 Y JAK3) atenuando las señales de transducción activadas por las interleucinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15 y -21) y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria. Se comercializó en 2017 y está indicado en AR y APs, en monoterapia o en combinación con MTX. Se administra por vía oral, en dosis de 5mg/12h, diariamente (61).

**Baricitinib (BARI)** es un inhibidor selectivo y reversible de la Janus-quinasa (JAK1 y JAK2) inhibiendo la transducción de señales intracelulares desde receptores de la superficie celular para una serie de citoquinas y factores de crecimiento involucrados en la hematopoyesis, inflamación y función inmune. Está indicado en el tratamiento de la AR en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME; se puede utilizar en monoterapia o en combinación con MTX. Se comercializó en 2017 y se administra por vía oral, en dosis de 4mg/24h, diariamente, (2mg/24H en pacientes mayores de 75 años) (62)

**Secukinumab (SECU)** es un anticuerpo monoclonal recombinante, íntegramente humano, selectivo a la IL-17A y está indicado solo o en combinación con MTX, para el tratamiento de la APs activa en pacientes adultos que han mostrado una respuesta inadecuada a tratamientos previos con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) y

para el tratamiento de la EA activa en adultos que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional. SECU inhibe su interacción con el receptor de IL-17, que se encuentra en varios tipos de células, incluidos los queratinocitos. Como resultado, secukinumab inhibe la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, de quimioquinas y de mediadores del daño tisular, y reduce los efectos mediados por la IL-17A, que participan en la enfermedad autoinmune e inflamatoria. A la piel llegan concentraciones clínicamente importantes de SECU y reducen los marcadores inflamatorios locales. Se comercializó en 2015, aunque en nuestro hospital se introdujo en 2016, y se administra por vía SC, en dosis de 150mg en semana 0, 1, 2 3 y mensualmente a partir de la 4ª semana (63).

**Ustekinumab (USTE)** es un anticuerpo monoclonal IgG1k totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las interleukinas humanas IL-12 e IL-23 inhibiendo la bioactividad de dichas interleukinas. Las alteraciones en la regulación de la IL-12 y la IL-23 se han asociado con enfermedades de mediación inmunitaria, como la psoriasis, la APs y la enfermedad de Crohn y ejercen su efecto clínico a través de la interrupción de las vías de las citoquinas Th1 y Th17, que son centrales en la patología de estas enfermedades. Aunque se comercializó en 2010, se aprobó la indicación en APs en 2016 en adultos, cuando la enfermedad no ha respondido lo suficientemente bien a FAME y puede utilizarse en monoterapia o en combinación con MTX. Se administran 45mg por vía SC en semanas 0, 4 y posteriormente cada 12 semanas. Como alternativa, se puede utilizar una dosis de 90 mg en los pacientes con un peso superior a 100 Kg (64).

### 1.2.5 FÁRMACOS BIOLÓGICOS BIOSIMILARES

Los medicamentos biológicos funcionan interactuando con moléculas inflamatorias para producir un resultado terapéutico; se obtienen de sistemas vivos (células animales o vegetales, bacterias, virus y levaduras) y de modernas tecnologías y procesos tales como fermentación y purificación para producir medicamentos biológicos que permitan tratar enfermedades y trastornos genéticos en seres humanos (65). Cada fabricante tiene sus propias líneas celulares y desarrolla sus propios y exclusivos procesos de fabricación. Los procesos de fabricación de medicamentos biológicos son extremadamente sensibles, por lo que es fundamental que se controlen de un modo preciso para obtener resultados consistentes y para garantizar la seguridad y la eficacia del producto final. La ley obliga a los fabricantes e importadores de medicamentos aprobados en la Unión Europea, incluidos los medicamentos biosimilares, a disponer de una Autorización de Fabricación e Importación (MIA) válida, y de un certificado de Normas de Correcta Fabricación (GMP) expedido por la autoridad competente de alguno de los Estados miembros de UE. La obtención de una MIA o del certificado GMP estará condicionada a que el centro de fabricación/importación cumpla con las Directrices de la UE sobre Normas de Correcta Fabricación (GMP), que también incluyen disposiciones específicas para medicamentos biológicos (66).

Los medicamentos biológicos presentan cierto potencial de ser reconocidos por el cuerpo como “sustancias extrañas” y, en consecuencia, tienen el potencial inherente de inducir reacciones inmunes por su composición y su gran peso molecular (inmunogenicidad). Los medicamentos químicos, por el contrario, suelen tener un tamaño demasiado reducido como para que el sistema inmune los reconozca (67).

Muchos medicamentos biológicos han visto expirar sus derechos de exclusividad (patentes y otras medidas de protección de datos), y otros muchos lo verán en la próxima década. Coincidiendo con la expiración de estos derechos de exclusividad, se están desarrollando medicamentos biosimilares (“biosimilares”) (66,68).

Así un producto original o de referencia puede contener un principio activo nuevo que se desarrolla para interactuar con una nueva diana terapéutica o ya conocida, una molécula

conocida ante una nueva indicación o un principio activo modificado o reformulado para mejorar sus características terapéuticas o condiciones de administración. Mientras que un biosimilar se desarrolla con el objetivo de reproducir lo más fielmente posible los atributos fisicoquímicos del principio activo de referencia, de manera que se pueda excluir la posibilidad de que haya entre ambos productos diferencias que modifiquen su eficacia o seguridad (69).

En 2012, la EMA incluyó una definición del término “biosimilar” en uno de sus documentos de directrices sobre procedimientos: “Un medicamento biológico similar, conocido como “biosimilar”, es un producto similar a un medicamento biológico que ya ha sido autorizado llamado “medicamento de referencia” (70). El principio activo de un medicamento biosimilar es un principio activo biológico conocido, y similar a la del medicamento de referencia. A un producto biológico similar y a su correspondiente medicamento de referencia se les presupone el mismo perfil de eficacia y seguridad, y son generalmente utilizados como tratamiento en las mismas condiciones”. El medicamento de referencia, al que la solicitud de autorización de comercialización del medicamento biosimilar se refiere, “es un medicamento que ha obtenido una autorización de comercialización por parte de un Estado miembro o de la Comisión Europea basándose en el expediente completo (es decir, previa presentación de los datos preclínicos, clínicos y de seguridad)” conforme a las disposiciones aplicables a los medicamentos originales (70).

La “biosimilaridad” es el término normativo utilizado en la Unión Europea para denotar la comparabilidad entre un producto biosimilar y su correspondiente medicamento de referencia. Los medicamentos biosimilares se desarrollan sistemáticamente, con la finalidad de que sean altamente similares al producto de referencia en cuanto a calidad, seguridad y eficacia (71). El ejercicio de comparabilidad incluye: 1) *comparabilidad en cuanto a calidad* (comparabilidad físico-química y biológica respecto a la estructura molecular y funcionalidad) y debe demostrarse mediante caracterización analítica exhaustiva, estudios de unión a receptor y bioensayos, todos ellos realizados entre el producto biosimilar y el medicamento de referencia de un modo rigurosamente comparativo. 2) *comparabilidad no clínica* (estudios no clínicos comparativos), y 3) *comparabilidad clínica* (estudios clínicos comparativos). Así, la comparabilidad clínica y no clínica ofrecen la confianza de que cualesquiera diferencias

observadas en el nivel de calidad no afectan a la seguridad o a la eficacia del medicamento biosimilar respecto a aquellas del medicamento de referencia (66,71,72).

Las consecuencias económicas de los medicamentos biosimilares es que pueden ofrecer una alternativa más barata a los medicamentos biológicos existentes que hayan perdido sus derechos de exclusividad (por ejemplo, patentes, protección de datos, etc...) y favorecer la competencia. Como resultado, la disponibilidad de los medicamentos biosimilares podrían mejorar el acceso de un mayor número de pacientes a los medicamentos biológicos, y podrían contribuir a la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios.

Los medicamentos biosimilares pueden ofrecer una alternativa más barata a los medicamentos biológicos existentes que hayan perdido sus derechos de exclusividad (por ejemplo, patentes, protección de datos, etc...) y favorecer la competencia. En España, a los biosimilares se les aplica generalmente un descuento promedio del 30% (73), desapareciendo la deducción oficial del 7.5%. Como resultado, la disponibilidad de los medicamentos biosimilares podrían mejorar el acceso de un mayor número de pacientes a los medicamentos biológicos, y podrían contribuir a la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios a través de dos vías: 1) pueden generar un ahorro directo por el hecho de venderse a un precio inferior que los de referencia; 2) inducen competencia en el mercado y el producto original suele bajar los precios, bien a través de negociaciones entre empresas, o por normativas que obligan a bajar los precios de los medicamentos de referencia, tal como ocurre en España, donde a través del RD-Ley 16/2012, el precio de los biológicos de referencia debe igualarse al precio más bajo de su correspondiente agrupación homogénea (74). Otras normas relevantes son el RD 177/2014 o RD-Ley 1/2015, entre otras (75,76).

Como se ha comentado en la sección anterior, los biosimilares de IFX, RTX y ETA se introdujeron en España los años 2015 y 2017, respectivamente.



### 1.3 EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento en AR es lograr la ausencia de actividad o remisión, o, si no es posible, el mantenimiento de una actividad inflamatoria lo más baja posible. Para valorar la actividad de la enfermedad en la práctica clínica se utilizan los índices de actividad “Disease Activity Score o Índice compuesto de actividad clínica (DAS) y Simple Disease Activity Index (SDAI) (77).

#### ÍNDICES COMPUESTOS: DAS 28 Y SDAI

En relación a la evaluación del dolor que se mide a través de una escala visual analógica o numérica, se derivan los parámetros de “Valoración Global del dolor por el Paciente” (VGP) y “Valoración Global del dolor por el médico” (VGM), imprescindibles para calcular, junto con el número de articulaciones tumefactas y dolorosas, el DAS 28, que es el índice más utilizado en AR y recomendado por EULAR (78); y si a estos parámetros se incluye los valores Proteína C reactiva (PCR), se obtiene el SDAI. Los puntos de corte para las diferentes categorías de actividad DAS28 y SDAI (25) se exponen en la Tabla 1, válidos para AR y APs, y los criterios de mejoría de EULAR (26) en la Tabla 2:

**Tabla 1: Categorías de actividad en artritis reumatoide y artritis psoriásica.**

	Categorías	Definición
<b>DAS 28</b>	Remisión	< 2,6
	Actividad baja	≥ 2,6 a <3,2
	Actividad moderada	≥ 3,2 a <5,1
	Actividad alta	>5,1
<b>SDAI</b>	Remisión	≤ 3,3
	Actividad baja	> 3,3 a ≤11
	Actividad moderada	> 11 a ≤ 26
	Actividad alta	> 26

**Tabla 2: Criterios de mejoría de la EULAR en artritis reumatoide utilizando el DAS28.**

Valor final DAS 28	Cambio de DAS 28 respecto al valor basal		
	>1,2	>0,6 ≤ 1,2	≤0,6
<b>DAS28 ≤3,2</b>	Buena	Moderada	Nunguna
<b>DAS28 &gt; 3,2 a ≤5,1</b>	Moderada	Moderada	Nunguna
<b>DAS28 &gt;5,1</b>	Moderada	Nunguna	Nunguna

Los puntos de corte para las diferentes categorías de actividad “Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) o Índice de actividad en Espodiloartritis” (BASDAI) (58,79,80) y “Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score o Índice de actividad en Espodiloartritis” (ASDAS) (81) se exponen en la Tabla 3, válidos para SPA :

**Tabla 3: Categorías de actividad en espondiloartritis axial.**

	<b>Categorías</b>	<b>Definición</b>
<b>BASDAI</b>	Remisión Actividad	< 2 ≥ 4
<b>ASDAS</b>	Inactividad Actividad moderada Actividad alta Actividad muy alta	< 1,3 ≥1,3 a 2,1 ≥ 2,1 a ≤ 3,4 > 3,5

En relación a los criterios de mejoría un incremento >1,1 en el ASDAS tras tratamiento respecto al basal se consideraría mejoría y ≥2 una mejoría importante (81).

## 1.4 OPTIMIZACIÓN DE TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

Actualmente, el tratamiento inicial con fármacos biológicos en los pacientes con enfermedades reumáticas se realiza con las dosis recomendadas en la ficha técnica. Sin embargo, cuando el paciente mejora y se establece una remisión sostenida se recurre a la optimización del tratamiento. La optimización de dosis de fármacos biológicos en pacientes en remisión es una estrategia empleada en la práctica reumatológica en los últimos años que consiste en la reducción de la dosis administrada o en la ampliación del intervalo entre dos dosis (82). La optimización busca la dosis mínima eficaz en cada paciente, mejorando la relación beneficio/riesgo y contribuyendo a reducir costes asociados a estos tratamientos (83), razones básicas que justificarían la optimización de terapias biológicas presentadas en un Documento de Consenso entre la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la de Farmacia Hospitalaria (SEFH) acerca de la unificación de criterios en la optimización de dosis con fármacos biológicos (83). En dicho documento se consensuó que el inicio del proceso de optimización de dicha terapia se realizaría en pacientes en remisión al menos durante 6 meses,

reduciendo la dosis entre un 20-50%, bien reduciendo la dosis inicial, bien espaciando el periodo entre dosis. A nivel internacional, también existen guías de práctica clínica que recomiendan la optimización de biológicos en pacientes con SPA y AR en los que se haya alcanzado la remisión clínica (27,58).

Por otro lado, la monitorización terapéutica conocida como TDM (Therapeutic Drug Monitoring) ha permitido optimizar el uso de medicamentos y mejorar la terapia de los pacientes mediante el ajuste individual de dosis del medicamento (84,85). Existen varios motivos para la monitorización de los fármacos biosimilares, tales como estrecho margen terapéutico, falta de buen marcador clínico o biológico, variabilidad, relación entre la concentración de biológico en sangre y la respuesta clínica, riesgo de farmacocinética interindividual y riesgo de inmunogenicidad (86).

Los anticuerpos monoclonales provocan inmunogenicidad en el paciente y debido a sus diferencias estructurales el grado de inmunogenicidad varía siendo mayor para IFX (origen quimérico) sobre ADA (origen humano), y a continuación etanercept (proteína de fusión) (87,88). Se sabe que los anticuerpos anti-IFX y anti-ADA son anti-idiotipo, neutralizando la acción del fármaco con pérdida total de la respuesta clínica (89–92). Al menos el 20% de los casos de pérdida de respuesta clínica se puede atribuir a la inmunogenicidad del fármaco (93). Por tanto, existe una correlación significativa entre los niveles de fármaco en sangre, la presencia de anticuerpos contra el fármaco y la respuesta clínica (94).

En nuestro hospital, la optimización de fármacos biológicos está sustentada no sólo en el seguimiento clínico de los pacientes y de sus parámetros clínicos de actividad de la enfermedad, sino de la determinación de niveles de fármaco biológico en sangre y/o anticuerpos, permitiendo el control individualizado de cada paciente y el ajuste terapéutico objetivo, la predicción precoz del fracaso terapéutico y la prevención de reacciones infusionales, y por tanto aumentar los beneficios clínicos para el paciente y evitando un uso inútil de fármacos y dosis (88,95–98). Así la monitorización de fármacos y anticuerpos es una herramienta útil para el clínico como ayuda en la toma de decisiones para optimización de tratamientos disminuyendo dosis y/o ampliando pautas de administración.

## 1.5 PERSPECTIVA LEGAL EN RELACIÓN A LOS DESCUENTOS, AHORROS Y BONIFICACIONES EN ADQUISICIONES DE MEDICAMENTOS

Desde la Ley de Garantías y Uso Racional de los medicamentos de 2006 (Ley 29/2006) en la que describe cómo la Comisión Interministerial de precios de los medicamentos, adscrita al Ministerio de Sanidad, fija el precio industrial máximo (PVL) de los medicamentos financiados (99), se han publicado diversas leyes, decretos y reales decretos, que a su vez redactan los diferentes procedimientos de adquisición de medicamentos en los que se ha basado la compra de los medicamentos, entre los que se encuentran los fármacos biológicos objeto de estudio en esta tesis doctoral. Dicha ley fue derogada con la actual Ley de garantías y uso racional de medicamentos de 2015 (100).

Los diferentes procedimientos de compras de medicamentos se definen en la Ley de contratos de administraciones públicas (101) y en el texto Refundido de la Ley de Contratos del Sector Público (RDL 3/2011) (102) y se podrían resumir en los siguientes:

- Procedimientos de utilización ordinaria:

*Procedimiento abierto:* cualquier laboratorio puede presentarse a la proposición definida por el hospital, quedando excluida cualquier negociación de los términos del contrato. Son los concursos públicos.

*Procedimiento restringido:* sólo pueden presentarse los laboratorios, previa solicitud de los mismos y en atención de su solvencia, hayan sido seleccionados por el hospital y en el que está prohibida toda negociación de los términos del contrato con los solicitantes.

- Procedimiento de utilización excepcional:

*Procedimiento negociado:* la modalidad más utilizada es el procedimiento negociado sin publicidad en el que se invita a participar a varios laboratorios, no menos de tres, solicitando ofertas. La adjudicación recae en el laboratorio justificadamente elegido por el hospital tras efectuar consultas con diversos candidatos y negociar las condiciones todos ellos. Este tipo de

procedimiento sólo puede convocarse según las condiciones recogidas en el Texto Refundido de la Ley de Contratos del Sector Público como, por ejemplo, cuando la cuantía del contrato no supere los 60.000€, cuando el contrato solo puede ser adjudicado a un proveedor por exclusividad o cuando un procedimiento abierto o restringido previo ha sido declarado desierto.

- El “Acuerdo Marco”:

Procedimiento actualmente más utilizado para la selección de medicamentos por los servicios de salud de las comunidades autónomas. Se crean en el ámbito de la racionalización técnica de la contratación con el objetivo de simplificar y abaratar los costes del proceso de licitación y adjudicación donde se preestablecen una serie de condiciones o términos que serán comunes a todos los contratos basados en ese acuerdo marco.

A lo largo del periodo de estudio de esta tesis doctoral se han publicado varios decretos y acuerdos Marco como medidas de contención del gasto farmacéutico en relación al precio de los medicamentos, que han supuesto una rebaja o deducción oficial en el precio de los medicamentos, entre los que se encuentran el RD Ley-9/2011 en el que aparece “el precio de referencia” que es la cuantía máxima con la que se financian las presentaciones de medicamentos (con presentaciones del mismo principio activo e idéntica vía de administración) prescritos y dispensados con cargo a fondos públicos (103) y RD Ley-16/2012 que influyeron en el precio de los medicamentos, y en la que aparecen la definición y lista de medicamentos financiados dentro y fuera del Sistema Nacional de Salud, y se describe la bajada de precio de un medicamento cuando se aprueba una nueva indicación dicho fármaco comercializado anteriormente (104). Pero, el que contribuyó a una importante reducción en el precio de los medicamentos, fue sin duda el RD Ley 4/2010 en la que se impuso una deducción del 7.5% en los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente respecto, es decir al PVL en el caso de los medicamentos biológicos u otros adquiridos en los servicios de farmacia hospitalaria y que entró en vigor el 1 de Junio de 2010 (105).

Otros acuerdos que influyeron ligeramente en la bajada de precios se describen a continuación: 1) la entrada en vigor del Acuerdo Marco 12/160, en marzo de 2014, suscrito por

el Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA) que incluía un sistema de compras de medicamentos inmunosupresores con una vigencia de 2 años prorrogable a 3 años. Entre estos inmunosupresores se encontraban ADA, ETA, GOL, IFX y TCZ. 2) A este acuerdo no se sumó CTZ, ya que en junio de 2014, dicho biológico se adscribió a un “acuerdo de riesgo compartido” donde se vincula el resultado clínico con la financiación, de tal modo que el hospital solo pagará el coste del producto en los usuarios que son respondedores al tratamiento (106).

## JUSTIFICACIÓN

---

Una tercera-cuarta parte de la población general de nuestro país presenta alguna enfermedad del aparato locomotor. Estas enfermedades aumentan claramente con la edad, cuestión de especial relevancia si se tiene en cuenta el progresivo envejecimiento de la población. Estas cifras se reproducen de forma constante en todos los países occidentales en donde se han evaluado. Se sabe que, en conjunto, este tipo de patologías son responsables en España del 10% de todas las consultas que se realizan en atención primaria, del 10% de las urgencias atendidas en los centros hospitalarios y de algo más de un 15% de las incapacidades temporales. Además, ocupan entre el segundo y tercer lugar por orden de frecuencia y son la primera causa de invalidez permanente (107).

Dentro de las ERIC, la AR y las espondiloartropatías, entre las que se encuentran la SPA y la APs, adquieren especial relevancia no solo por su prevalencia, sino por el impacto económico que generan en el sistema sanitario (108,109).

La AR es una enfermedad de distribución universal. La prevalencia de la AR comunicada en el mundo oscila entre el 0,3 y el 1,2% (4,5). Según diferentes estudios, la prevalencia de AR en España oscila entre el 0,3% y el 1,6% (4,110,111). El estudio EPISER, cuyo objetivo principal fue estimar la prevalencia de AR en una muestra representativa de ámbito nacional, estimó que la prevalencia en la población mayor de 20 años fue de 0,88% (IC del 95%; 0,62-1,21) (112,113).

En nuestro país, cada año se diagnostican 20.000 casos nuevos, según demuestra el estudio EPISER (114), cifra destacable porque la AR es la más incapacitante de las enfermedades reumáticas, o lo que es lo mismo, de 6-10 casos anuales por cada 100.000 habitantes (115).

Las SPA constituyen un grupo de enfermedades con un alto impacto socio-sanitario importante. La EA, paradigma de las SPA, afecta a un 1,9% de la población general (116), un 13% de los pacientes de los servicios de reumatología españoles, según el Estudio Nacional de

Validación de Espondiloartropatías(117). Dentro de estas espondiloartropatías seronegativas asociadas a HLA-B27(118), se incluye la APs. Ésta se define como la artritis inflamatoria asociada a la psoriasis (119,120)(120)(120)(120)(120)(120)(118)(121). Se estima que alrededor del 30% de pacientes con psoriasis pueden desarrollar afectación articular a lo largo de la enfermedad, dando lugar a incapacidades funcionales y disminución de la calidad de vida del paciente (121,122). Por tanto, si la psoriasis aparece en el 1–3% de la población y el 30% de estos individuos tienen APso, ésta tendría una prevalencia en la población general del 0,3–1%, similar a la de la AR (121).

## **2.1 Impacto económico de las enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas**

Las ERIC originan una notable morbilidad e impacto sobre el sistema osteoarticular, con pérdida de capacidad funcional y de calidad de vida relacionada con la salud. Además, conocemos que la AR acorta la esperanza de vida de las personas que la padecen, incrementando el riesgo de mortalidad por episodios cardiovasculares, infecciosos y neoplásicos (especialmente neoplasias linfoides)(123,124). La discapacidad laboral en la AR varía de un 13% a los 6 meses del comienzo de la enfermedad, hasta un 67% a los 15 años de evolución. Es, por lo tanto, en los primeros meses tras el comienzo del proceso, cuando la intervención médica farmacológica puede resultar más eficaz (125).

Según datos disponibles la AR es una de las enfermedades crónicas que mayores costes directos genera ya que actualmente según los consensos de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) (78), *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)(8) y Sociedad Española de Reumatología (SER) (24) se recomienda un tratamiento intensivo y precoz ya que mejora la evolución de la AR (37). Un número considerable de pacientes con espondiloartritis desarrollan una enfermedad discapacitante, con deterioro de su capacidad funcional y calidad de vida (126), ya desde el inicio de la enfermedad (127), dando lugar a una pérdida de capacidad productiva. Así, se estima que la EA, enfermedad paradigma del grupo, comporta una pérdida de trabajo anual medio de 62 días por paciente (117) y lleva al 20% de los pacientes a cambiar de profesión y a otro 20% a una situación de invalidez permanente (128).



Como ya se ha mencionado, el uso de terapias biológicas en las ERIC genera un impacto económico muy importante al sistema sanitario. Debido a la complejidad, desarrollo y producción de estos fármacos es más costosa en comparación con los medicamentos de síntesis química (129).

A nivel de la Comunidad de Madrid, el número de pacientes tratados con agentes biológicos aumentan anualmente. Así, por ejemplo, el incremento de pacientes entre 2014-2015 fue de 1.455 casos (14.7%) incluyendo todos las indicaciones para las que está autorizado su uso, no sólo en Reumatología, sino también en Dermatología (PSO en placa) y Digestivo (EI). La Tabla 1 refleja el gasto farmacéutico que supusieron en diferentes años algunos de estos medicamentos biológicos que más impacto económico generaron en la Comunidad de Madrid.

**Tabla 4. Datos de la Subdirección de Farmacia y Productos sanitarios, del Servicio Madrileño de Salud.**

ALGUNOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS	2009	2014	2015
ADALIMUMAB	13.814.154	33.952.522€	35.882.968€
ETANERCEPT	11.376.745	19.140.288€	19.107.743€
GOLIMUMAB	-----	5.739.482€	7.217.332€
CERTOLIZUMAB	-----	3.304.515€	4.581.481€
INFLIXIMAB	13.587.385	24.195.967€	22.659.744€
TOCILIZUMAB	-----	3.603.188€	4.568.276€
ABATACEPT	387.478	1.872.082€	2.655.084€

Incremento de pacientes 2015-2014: 1.455 pacientes (14.7%).

Por todo lo expuesto anteriormente, es necesario realizar un estudio de costes por paciente y por medicamento para cada patología con el fin de conocer los tratamientos menos costosos y conseguir sistema sanitario más sostenible.

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

### 3.1 HIPÓTESIS

El coste anual por paciente en AR, SPA y APs ha ido disminuyendo a lo largo de los años considerablemente. De igual manera, cada principio activo ha experimentado cambios en sus costes anuales por paciente. Existen diversos factores que han contribuido, en mayor o menor medida, en la evolución de dichos costes.

### 3.2 OBJETIVOS

### 3.3 OBJETIVOS PRINCIPALES

- Calcular y analizar el coste global por paciente dispensado medio anual en tratamiento con terapias biológicas en pacientes con ERIC, concretamente en las patologías AR, SPA y APs desde 2009 a 2017.
- Calcular el coste global por paciente dispensado medio anual por medicamento en cada una de las tres patologías previamente mencionadas.
- Analizar y calcular de tres factores que hayan podido influir en los cambios de los costes por paciente dispensado/año y costes por paciente/medicamento/año a lo largo del periodo de estudio, tales como:
  - Deducción oficial (Real Decreto Ley 4/2010), otros descuentos oficiales, bonificaciones y descuentos obtenidos tras procedimientos negociados por medicamento y en cada patología.
  - Optimización de dosis y/o pautas de medicamentos biológicos mediante la monitorización de niveles de fármacos biológicos y anticuerpos en sangre.
  - Utilización de medicamentos biológicos biosimilares tras su irrupción en el Mercado.

- Cuantificar la contribución de cada uno de los factores influyentes en el coste del paciente dispensado medio en cada una de las tres patologías, tanto económica como porcentualmente.

### **3.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Analizar los parámetros clínicos de los mismos, en cada patología.
- Calcular el paciente dispensado medio por patología.
- Calcular el paciente dispensado medio por medicamento en cada patología.
- Calcular y analizar el porcentaje de pacientes tratamientos optimizados por medicamento en cada patología, así las pautas/dosis de optimización, a lo largo del estudio.
- Analizar resultados clínicos en los pacientes con terapias optimizadas versus no optimizadas mediante la comparación de los índices de actividad de ambos grupos y en cada patología.

### **4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico, de utilización de fármacos biológicos en las patologías reumáticas AR, SPA y APs.

### **4.2 ÁMBITO DEL ESTUDIO**

El estudio se llevó a cabo en los Servicios de Farmacia y Reumatología del Hospital Universitario La Paz (Madrid). Dicho hospital pertenece a la red de hospitales públicos de tercer nivel de la Comunidad de Madrid (CAM) que cubre una población total de 487.850 pacientes (364.988 adultos) (130).

El análisis de este estudio evaluó un periodo de 9 años, comprendido entre el 1 de Enero de 2009 y finalizó el 31 de Diciembre de 2017.

### **4.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO**

#### **5.3.1. Población diana y selección de pacientes**

Población diana: Pacientes diagnosticados de AR, SPA y APs en tratamiento con fármacos biológicos prescritos por los reumatólogos del hospital Universitario la Paz e incluidos en un registro observacional prospectivo diseñado por el Servicio de Reumatología. Dichos fármacos tienen categoría de Medicamento de Uso Hospitalario y sólo pueden ser dispensados en los Servicios de Farmacia de los hospitales. Los medicamentos biológicos objeto de este estudio fueron dispensados periódicamente por paciente desde la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia.

Selección de pacientes: Los pacientes se seleccionaron a partir del registro de dispensaciones realizadas a los pacientes objeto de este estudio.

#### **5.3.2. Criterios de inclusión**

- Pacientes adultos, mayores de 18 años.

- Pacientes diagnosticados de AR, SPA y/o APs en tratamiento con fármacos biológicos según las recomendaciones de las guías de práctica clínica existentes en cada momento, a los que se les dispensan medicamentos biológicos desde el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Paz para el tratamiento de dichas enfermedades.
- Los fármacos analizados fueron:
  - En AR: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliximab (IFX), golimumab (GOLI), certolizumab (CTZ), abatacept (ABA), rituximab (RTX), tocilizumab (TCZ), tofacitinib (TOFA) y baricitinib (BARI).
  - En SPA: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliximab (IFX), golimumab (GOLI), certolizumab (CTZ) y secukinumab (SECU).
  - En AR PSOR: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliximab (IFX), golimumab (GOLI), certolizumab (CTZ) y secukinumab (SECU), y ustekinumab (USTE).

### **5.3.3. Criterios de exclusión**

- Pacientes en tratamiento con fármacos biológicos en otras patologías reumáticas diferentes de las anteriores y/o aquellas en las que la indicación del uso de fármacos no está aprobada por el Ministerio de Sanidad (se usan fuera de indicación).
- Pacientes que cursan exclusivamente con EII o PSO.

## **4.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES**

### **5.4.1. Variables sociodemográficas**

- *Sexo*: definido como hombre o mujer.
- *Edad*: años transcurridos en el momento de la recogida de los parámetros clínicos (2009, 2013 y 2017).
- *Patologías de estudio*: AR, SPA (incluye según la clasificación actual: SPA radiológica (EA) y no radiológica; según clasificaciones anteriores SPA, Espondilitis periférica,

espondiloartropatías indiferenciadas y espondiloartropatías asociadas a EII), y, por último, APs

#### **5.4.2. Variables clínicas y de actividad de la enfermedad**

- *DAS 28 (Disease Activity Score)*: índice compuesto de actividad clínica en AR y APs. Es el índice más utilizado en la actividad clínica de la AR. El cálculo se basa en el número de articulaciones dolorosas y tumefactas (usa sólo 28 articulaciones), la velocidad de sedimentación en la analítica del paciente (VSG) y una valoración de la actividad de la enfermedad que habrá de hacer el reumatólogo y el paciente (valor 1-100).
- *SDAI (Simplified Disease Activity Index)*: índice de actividad de enfermedad simplificada y permite la evaluación de la actividad real de la enfermedad, respuesta a la terapia y logro de estados particulares como la remisión.
- *ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)*: índice de actividad en espondiloartritis.
- *BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)* ): índice de actividad en espondiloartritis
- *Valoración Global por el paciente (VGP)*: escala visual analógica de valoración de dolor experimentado por el paciente (valores: 0-100).
- *Valoración Global por el médico (VGM)*: escala o impresión de valoración de dolor por el médico (valores: 0-100).
- *Proteína C reactiva (PCR)*: proteína plasmática circulante que aumenta, entre otros, en la fase aguda de varias enfermedades y en procesos inflamatorios respuesta a la inflamación.
- *Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)*: velocidad con la que sedimentan los glóbulos de la sangre por hora. Su valor aumenta en procesos inflamatorios y también se utiliza para el cálculo del valor DAS 28.

#### **5.4.3. Variables farmacológicas**

- *Dosis*: expresada como miligramos del fármaco utilizado.

- *Pauta*: frecuencia de administración del fármaco biológico expresada en semanas o días.
- *Unidades adquiridas de cada fármaco*: medicación, expresada en unidades, que entra en el Servicio de Farmacia procedentes del laboratorio proveedor incluyendo las unidades compradas y las unidades bonificadas. Se expresan en:
  - Miligramos: cuando existen especialidades farmacéuticas de diferentes dosis para un mismo medicamento (ejemplo: jeringas o plumas de etanercept de 25mg y 50mg).
  - Unidades (U): viales, jeringas o plumas, cuando la especialidad farmacéutica sólo dispone de una presentación o dosis.
- *Unidades bonificadas o bonificaciones*: medicación, expresada en unidades, que el laboratorio provee al Servicio de Farmacia a coste cero, tras negociaciones previas.
- *Unidades consumidas*: medicación, expresada en unidades, administrada a los pacientes tras ser dispensadas por el Servicio de Farmacia.
- *Dosis teóricas/año de medicamento*. medicación, expresada en unidades, que debería recibir un paciente en base a la dosis y pauta definida en ficha técnica. Ejemplo: 26 dosis (jeringas o plumas) de ADA 40mg al año, o 2600mg de ETN al año (equivalente a 52 dosis (jeringas o plumas) de ETN 50mg).
- *Paciente absoluto*: paciente definido como aquel al que se le dispensa fármacos biológicos desde el Servicio de Farmacia, bien para ser administrados en su domicilio, bien para ser administrado en el hospital de día por vía intravenosa cada año. Este paciente puede iniciar el tratamiento cualquier mes del año. A final de año, puede haber algún paciente absoluto que ya no esté en tratamiento farmacológico (ya no es paciente activo).
- *Paciente dispensado medio anual* (variable dependiente): entendido como un paciente virtual que recibe tratamiento biológico un año completo (12 meses) desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de cada año.
- *Paciente activo*: paciente que actualmente está en tratamiento. A final de año el número de paciente activo suele ser inferior al número de paciente absoluto.

- *Paciente optimizado*. definido como el paciente que recibe una dosis inferior a la dosis definida en ficha técnica, o bien, se prescribe una pauta de administración mayor a la definida, o ambas, en base a la determinación de niveles de fármaco biológico en sangre y a la respuesta clínica del paciente.

#### 5.4.4. Variables económicas

- **Coste por paciente dispensado medio anual por patología:** gasto anual del paciente en cada patología, independientemente del medicamento.
- **Coste por paciente dispensado medio anual por medicamento en cada patología:** gasto anual del paciente para cada medicamento en cada patología. Este gasto equivale a lo que cuesta un paciente que se administra un medicamento biológico concreto durante 12 meses.
- **Coste original del medicamento:** coste de la medicación, expresada en unidades, correspondiente al coste PVL+IVA (4%). (Excluye descuentos oficiales, acuerdos Marco, o por procedimientos negociados o bonificaciones).
- **Coste real por medicamento:** corresponde al coste de la medicación, expresada en unidades, correspondiente al coste PVL+ IVA (4%) – (7.5% de descuento oficial por el Real Decreto Jun 2010 o acuerdos Marco+ Bonificaciones + otros descuentos acordados). *Equivale a la* cantidad en €uros que se paga al laboratorio por medicamento
- **Gasto o consumo real (€) por patología:** corresponde al coste de los diferentes medicamentos dispensado en cada patología, expresada en unidades, correspondiente al coste PVL+ IVA (4%) – (7.5% de descuento oficial por el Real Decreto Jun 2010 y acuerdos Marco+ Bonificaciones + otros descuentos acordados).
- **Coste teórico anual:** coste hipotético correspondiente al que se produciría si no existieran ni descuentos, ni bonificaciones, ni optimización de tratamientos, en base al número teórico de administraciones al año por medicamento según las pautas descritas en ficha técnica.

Se calcula el coste teórico anual por medicamento y por patología.



- **Coste total ahorrado o ahorro total:** gasto que no llega a producirse. También aparece en el estudio como “ahorro en descuentos y abonos”. Incluye:
  - **Coste total ahorrado en adquisiciones de medicamentos:** integrado por:
    - Ahorro obtenido tras del 7.5% del descuento oficial implementado por el Real Decreto Jun 2010 (131).
    - Ahorros obtenidos debido a los procedimientos negociados, “acuerdos Marco” y bonificaciones obtenidos en la adquisición de fármacos por el Servicio de farmacia y bajadas de precio de un medicamento por ampliar su indicación.
  - **Coste total ahorrado debido a la optimización de tratamiento:** *gasto evitado debido* a la prescripción de dosis y pautas optimizadas, disminuyendo dosis de medicamento y/o ampliando pautas de tratamiento, en base a la monitorización de niveles de fármaco biológico en sangre, junto a la clínica del paciente.

Se calcula el coste total ahorrado por medicamento y coste total ahorrado por patología.

## 5.5. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y PROCEDIMIENTO PARA EL CÁLCULO DE VARIABLES. FUENTES DE DATOS.

### 5.5.1. Variables clínicas

La información relativa a las *variables clínicas* de los pacientes se obtuvo de del “Registro prospectivo observacional de tratamientos biológicos Servicio de Reumatología”.

La información relativa a las *variables farmacológicas (unidades de medicamentos adquiridas y unidades de medicamentos bonificadas)* se obtuvieron del registro del módulo de gestión económica de la aplicación informática Farmatools® 2.5 (Dominion®), (ver Figura 4).

Las *unidades de medicamento consumidas*, se obtuvieron del registro del módulo de dispensaciones del programa de “prescripción y dispensación a pacientes externos” de la aplicación informática Farmatools® 2.5 (Dominion®) mediante listados que se exportaron en Excell® para facilitar el manejo y explotación de datos.

**Figura 4: FarmaTools 2.5 Dominion®: módulo gestión económica: unidades de medicamento adquiridas (unidades compradas y unidades bonificadas).**

HOSP.UNIVERSITARIO LA PAZ

Sábado, 21 de Abril de 2.018

SERVICIO DE FARMACIA

SISTEMA DE GESTION DE FARMACIA HOSPITALARIA

MADRID

Informe de Compras del Centro por Artículos

FechaArtículos

Desde:1/1/2.017SIMPONI 50 mg pluma 0,5 ml C/1

Hasta:31/12/2.017SIMPONI 50 mg pluma 0,5 ml C/1

MovimintorRecepciones, Entradas sin pedido, Devoluciones

Características:Tipo uso: Todos

Artículo	Unidades	U.Bonif.	Precio Env.	Total Precio	Total Neto	Abonos	PVL+IVA - Ab.	Diferencia	%Dif.
(064240) SIMPONI 50 mg pluma 0,5 ml C/1	820	43	886,180	726.667,600	653.286,179	0,000	795.364,274	142.098,09	17,9 %
Total General ...	820	43		726.667,600	653.286,179	0,000	795.364,274	142.098,09	17,9 %

- Número de **paciente absoluto** por año:

Se obtuvo del “módulo de dispensación a pacientes externos” del Servicio de Farmacia. Se emitieron listados anuales por medicamento y por patología que se exportaron a Excel® para facilitar el manejo de los datos.

**Figura 5. FarmaTools 2.5 Dominion®: módulo de dispensación a pacientes externos**

***-Paciente dispensado medio anual:***

Se calculó la cantidad de fármaco dispensado en unidades, expresado en meses dispensados de medicamento, en cada uno de los doce meses de año. El paciente dispensado medio se obtuvo tras realizar un promedio del resultado mensual descrito anteriormente realizado en los 12 meses del año.

Este cálculo se realizó para cada año::

- por patología.
- por medicamento en cada patología.

Nota: (Los costes referidos al paciente dispensado medio, no se ven afectados por aquellos pacientes no adherentes o pacientes que temporalmente hayan suspendido sus tratamientos por motivos justificados (infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc) ya que esta variable corresponde a un paciente “ideal” al que se le ha dispensado medicación del 1 de Enero al 31 de Diciembre del año correspondiente).

**-Número de **pacientes activos** por año:**

Número de pacientes que al final de cada año continúan con tratamiento biológico. El número del paciente activo suele ser inferior al número de paciente absoluto Esta es la variable que se utiliza en todo lo referente a los cálculos y análisis de la optimización de tratamientos.

**-Número de **pacientes optimizados** por año:**

En relación a los medicamentos biológicos dispensados desde el Servicio de Farmacia directamente al paciente, dicho dato se obtuvo analizando las pautas de administración de los

medicamentos en el módulo de dispensación a pacientes externos de FarmaTools®. Los medicamentos implicados fueron ADA, ETN, GOLI, CTZ, ABA SC, TCZ SC, SECU, USTE, TOFA y BARI. (Ver Figura 5).

En relación a los medicamentos biológicos dispensados desde el Servicio de Farmacia y administrados por vía IV en el hospital de día (paciente ambulatorio), dicho dato se obtuvo de la Base de Datos del Servicio de Reumatología, creada y diseñada conjuntamente por el Servicio de Reumatología y la Unidad de Investigación (Figura 6 y Figura 7), debido a que la petición y dispensación de estos medicamentos siguen un circuito diferente a la dispensación a pacientes externos, y el dato de la pauta de administración se adquiere del programa previamente comentado. Los medicamentos implicados son IFX, ABA IV, RTX y TCZ IV.

**Figura 6: Base de datos del Servicio de Reumatología (pantalla antecedentes personales).**

The screenshot displays the 'Antecedentes Personales' (Personal History) form within the FarmaTools® application. The form is organized into multiple panels and sections:

- Top Navigation:** Includes tabs for 'Antecedentes Personales', 'Visitas', 'Medicación', 'Osteoporosis', and 'Infecciones'.
- Personal Information:** Fields for 'Nombre' (Name) and 'Apellidos' (Surnames), and a 'Diagnóstico' (Diagnosis) dropdown.
- Antecedentes Personales Section:**
  - Datos Demográficos:** Fields for 'F.Nacim' (Date of Birth), 'Sexo' (Sex), 'Nº HC' (Health Card Number), 'Profesión' (Profession), 'Estudios' (Studies), 'Talla' (Height) in cm, and 'Peso' (Weight) in kg.
  - Datos del estudio:** Fields for 'Fecha entrada' (Entry Date), 'F. Diagnóstico' (Diagnosis Date), and 'Médico' (Doctor), along with 'Pérdida Seguimiento' (Lost to Follow-up) and 'Exitus' (Deceased) buttons.
  - Estudio Genético:** Fields for 'Cód. DNA', 'HLA Clase I' (with 'HLA-B27' checkbox and date), and 'HLA Clase II' (with 'DRB1' and 'DQB1' dropdowns).
  - Patología:** A list of checkboxes for various conditions: 'Luxación altoaxoidea', 'Nódulos reumatoides', 'Vasculitis reumatoide', 'Pleuritis o pericarditis', 'Síndrome de Felty', 'Neumopatía intersticial', 'Afectación ocular por AR', 'S. Sjögren secundario', 'Amiloidosis', 'Túnel del carpo', 'Neuropatía periférica', 'Uveítis', 'Psoriasis', 'EII', and 'Dactilitis'.
  - Tóxicos:** Fields for 'Alcohol' consumption (C. actual, gr/día, Exbebedor) and 'Café' consumption (tazas/día, Años consumo).
  - Tabaco:** Fields for 'Nº cigarrillos' and 'Años fumador'.
  - Factores de Riesgo:**
    - Osteoporosis:** Fields for 'Calcio' (mg/día), 'Ej. físico' (hr/sem), 'Exp. solar' (min/día), 'IMC', 'Caídas', and 'AF Fx cadera'.
    - FRAX:** Fields for 'Cadera' and 'O. mayor'.
    - Cardiovascular:** Checkboxes for 'Hipertensión', 'Hiperlipemia', 'Hiper glucemia', 'DM', and 'IMC'.
- Infusiones/Hospital de Día:** A table with columns 'Fecha', 'Infusión', 'Peso (kg)', and 'Lote'.
- Efectos Adversos:** A table with columns 'Medicamento', 'Fecha', and 'Descripción'.
- Cirugías:** A table with columns 'Fecha', 'Procedimiento', and 'Articulación'.

**Figura 7: Base de datos del Servicio de Reumatología (pantalla datos clínicos en cada visita).**

Antecedentes Personales		Visitas	Medicación	Osteoporosis	Infecciones
<b>Fecha de Visita</b> 31/10/2016 RV ASDAS TcBiolTot 31/10/16 3.49 Goli 50mg 4s 25/04/16 3.69 Goli 50mg 4s 23/03/15 3.38 Goli 50mg 4s 24/03/15 3.17 Goli 50mg 4s 04/09/14 3.07 Ada 40mg 14s 17/02/14 3.53 Ada 40mg 14s 23/07/13 3.53 Iix-Remic 5mg/kg 06/03/11 Iix-Remic 5mg/kg 06/10/10 Iix-Remic 5mg/kg 06/03/10 Iix-Remic 5mg/kg 06/10/09 Iix-Remic 5mg/kg 06/03/09 Iix-Remic 5mg/kg 06/10/08 Iix-Remic 5mg/kg 06/03/08 Iix-Remic 5mg/kg 06/10/07 Iix-Remic 5mg/kg 06/03/07 Iix-Remic 5mg/kg 06/09/06 Iix-Remic 5mg/kg 06/03/06 Iix-Remic 5mg/kg 19/09/05 Iix-Remic 5mg/kg 24/01/05 Iix-Remic 5mg/kg 30/08/04 Iix-Remic 5mg/kg 18/03/04 Iix-Remic 5mg/kg 28/08/03 Iix-Remic 5mg/kg		<b>Fecha Visita</b> 31/10/2016 39 años Tipo de Asistencia: Monitorización Remisión <input type="checkbox"/> <b>EA</b> ESPONDILOARTRITIS AXIAL CON UVEITIS (último brote hace año y medio) EN TRATAMIENTO CON GOLIMUMAB. HIPERTROFIA PROSTÁTICA GRADO I/IV. HTA sin tratamiento. Hiperuricemia asintomática. Tratamiento habitual: Golimumab cada 4 semanas, MTX 12.5 mg, Aclol 4cp/sem, Naproxeno sp. Acude a monitorización. Desde Diciembre 2015, empeoramiento que relaciona con aumento de la sobrecarga de trabajo. Aumento de la rigidez en cuello y región <b>EF</b> ACP normal DAS: 1.5390 ASDAS: 3.4917 ASAS20 <input type="checkbox"/> PASI <input type="checkbox"/> Valoración: 28/28 53/44 68/66 Rigidez: <input type="text"/> Fatiga: 60 Dolor Presión: 50 DET: <input type="text"/> BASMI: <input type="text"/> paciente 55 EVA <input type="text"/> Dolor 0 0 0 HAQ x 8 <input type="text"/> Dolor Espalda 70 Graved Rigidez: 70 N°D actitis: 0 BASFI: 2.5 médico 20 Tum 0 0 0 RADAI: <input type="text"/> Dolor Periférico 40 Tiempo Rigidez: 50 Entesitis MASES: 0 BASDAI: 5.6 <b>Análítica</b> Fecha: 24/10/2016 Hb: 15.7 PCR: 11.4 mg/l CT: 202 Niveles: FBlol Ac Goli FBlol Ac FBlol Ac Pla: 229 FR: <input type="text"/> GOT: 42 Ix: <input type="text"/> GPT: 74 GPT: 74 Leuc: 10.34 CCP: <input type="text"/> Ada: <input type="text"/> Etn: <input type="text"/> Rbx: <input type="text"/> VSG: 3 ANA: <input type="text"/> GGT: 30 <b>OEC:</b> <input type="text"/> <b>Rx:</b> <input type="text"/> Ecos: <input type="text"/> <b>Evol:</b> <input type="text"/> <b>JC:</b> <input type="text"/> <b>Tto:</b> Biológico Nº Ciclo Dosis Golimumab 3 50 mg SC 4 F.Últ.Dosis: 19/09/2016 NO Biológico Dosis <b>Medicación concomitante:</b> Metotrexate 12,5 mg OR 7 días <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí - Golimumab 50 mg SC cada 4 semanas - Metotrexate 12.5 mg OR cada 7 días - Aclol 4c/sem Revisión en 6 meses <b>IMPORTANTE:</b> Mientras esté en tratamiento con Golimumab se deberá realizar los análisis de control el día antes de la administración del fármaco.			

#### -Porcentaje del paciente optimizado por medicamento y patología:

Se obtuvo dividiendo el número de pacientes optimizados en cada medicamento y el n° de pacientes activos para cada medicamento. Se calcula para cada patología, anualmente.

#### -Porcentaje total de pacientes con terapias optimizadas por patología:

Se obtuvo dividiendo el número de pacientes optimizados totales (incluyendo todos los medicamentos) y el n° de pacientes activos totales cada año. Se calcula para cada patología, anualmente.

### 5.5.2. Variables económicas

Ciertas variables económicas se obtuvieron directamente del módulo de “Gestión económica” del programa citado anteriormente para cada uno de los medicamentos implicados en el tratamiento de las enfermedades reumáticas objeto de esta tesis doctoral. Otras variables económicas se obtuvieron indirectamente mediante cálculos matemáticos utilizando otras variables previamente descritas y listados proporcionados por el programa informático del

módulo de dispensación a pacientes externos exportados a Excell® para facilitar el manejo y explotación de los datos. El cálculo de todas estas variables se detallan a continuación.

**-Coste por paciente dispensado medio anual por patología.**

Se obtiene dividiendo **gasto o consumo real** por patología anual y el paciente dispensado medio por patología.

Se calculó para cada patología.

**-Coste por paciente dispensado medio anual por medicamento.**

Se obtuvo dividiendo **gasto o consumo real por medicamento** anual y el paciente dispensado medio por medicamento. Se calculó para cada medicamento en cada patología.

**-Coste original (PVL+IVA) por medicamento:**

La aplicación informática del módulo de “Gestión económica” proporciona directamente el coste original por medicamento en base a las unidades de medicamento adquiridas (Figura 8, Figura 9 y Figura10).

**Figura 8: FarmaTools 2.5 Dominion®: módulo de gestión económica**

The screenshot shows the 'Maestro de ofertas' (Master of offers) form in the FarmaTools 2.5 Dominion application. The form is divided into several sections:

- Artículo:** 709452, HUMIRA 40 mg pluma prec 0,4 ml SC C/2
- Oferta:** 709452, HUMIRA 40 mg pluma prec 0,4 ml SC C/2
- Proveedor:** ABBVIE SPAIN, S.L.U. (dropdown), Cod. EAN: (empty)
- T. Envase:** ENVASE NORMAL (dropdown), U.P.E.: 2
- ☐ Uso de PVL, PVA y PVP
- Datos Económicos de la Oferta:** (highlighted with a black box)
  - P.Compra: (empty)
  - P.V.L.: (empty)
  - Pte. máx. var.: 0,00 %
  - P.Netto Envase: (empty)
  - P. Neto Unitario: (empty)
  - Ptis. bonificación: 0,00 %
  - Dto. Ofi.: 7,50 %
  - Dto. Pro: (empty) %
  - I.V.A.: 4,00 % (circled with a black circle)
- Pedidos:**
  - Máximo: 200 Env. Medio: (empty) Env. Mínimo: 1 Env.
  - Plazo de Entr. (Días): 1 Mín. Múlt. de Compra: 1 Env. Imp. Máximo Anual: 0,000
- Características:**
  - F.Alta: 22/02/2017 Estado: Preferente (dropdown) ☐ Formato Unidosis
- Datos Adicionales:**
  - Número mundial del artículo comercial (GTIN): (empty) Leer Código

Se calculó el coste por especialidad farmacéutica o por miligramo de principio activo (según qué medicamento) dividiendo el dato del coste original de las unidades adquiridas de cada medicamento (obtenido directamente de la aplicación) entre las unidades adquiridas de medicamento (incluyendo las unidades bonificadas a coste “cero”). Para los fármacos con diferentes formas farmacéuticas e igual dosis, el coste se calculó en base a la especialidad farmacéutica (Figura 9), aunque en ocasiones cuando las diferentes formas farmacéuticas tenían precios diferentes, se calculó el coste teórico ponderado. Para los fármacos con diferentes formas farmacéuticas y dosis diferentes, el coste se calculó en mg (Figura 10).

Cada año se obtiene un dato diferente.

**Figura 9: FarmaTools 2.5 Dominion®: módulo gestión económica: gastos y descuentos en la adquisición de medicamentos con diferentes formas farmacéuticas de igual dosis.**

Gestión Económica © dominion t.i. - HOSP.UNIVERSITARIO LA PAZ - Usuario: ANGELES GONZALEZ FERNANDEZ

Administración Movimientos de Almacén Compras Consulta Herramientas Ventana Ayuda

Informe de resultados(2)

Imprimir Salvar Salir

HOSP.UNIVERSITARIO LA PAZ  
SERVICIO DE FARMACIA  
MADRID

SISTEMA DE GESTION DE FARMACIA HOSPITALARIA

Sábado, 21 de Abril de 2018

Informe de Compras del Centro por Artículos

Fecha Artículos

Desde: 1/1/2017 HUMIRA 40 mg jer prec 0.4 ml SC C/2

Hasta: 31/12/2017 HUMIRA 40 mg pluma prec 0.8 ml SC C/2

Movimiento: Recepciones, Entradas sin pedido, Devoluciones

Características: Tipo uso: Todos

Artículo	Unidades	U.Bonif.	Precio Env.	Total Precio	Total Neto	Abonos	P.V.L.+I.V.A. - Ab.	Diferencia	%Dif.
(709242) HUMIRA 40 mg jer prec 0.4 ml SC C/2	1370	0	919.260	631.466.330	607.466.330	0.000	656.719.264	49.253.95	7.5 %
(954065) HUMIRA 40 mg jer prec 0.8 ml SC C/2	240	0	942.630	118.129.600	108.640.295	0.000	117.665.194	8.024.09	7.5 %
(709452) HUMIRA 40 mg pluma prec 0.4 ml SC C/2	4060	282	919.260	1.879.346.400	1.799.267.465	0.000	2.079.954.300	230.686.94	13.5 %
(658151) HUMIRA 40 mg pluma prec 0.8 ml SC C/2	600	0	942.630	282.845.000	272.100.738	0.000	294.162.960	22.062.22	7.5 %
<b>Total General</b>	<b>6.270</b>	<b>282</b>		<b>2.897.788.650</b>	<b>2.787.673.826</b>	<b>0.000</b>	<b>3.148.501.730</b>	<b>360.827.89</b>	<b>11.5 %</b>

lo que se paga al laboratorio

descuentos oficiales y negociados; ahorro en factura

**Figura 10: FarmaTools 2.5 Dominion®: módulo gestión económica: gastos y descuentos en la adquisición de medicamentos con diferentes formas farmacéuticas y diferentes dosis.**

Informe de resultados(3)

HOSP. UNIVERSITARIO LA PAZ  
SERVICIO DE FARMACIA  
MADRID

Sábado, 21 de Abril de 2.018

Informe de Compras del Centro por Artículos

Desde: 1/1/2.017  
Hasta: 31/12/2.017  
Movimiento: Recepciones, Entradas sin pedido, Devoluciones

Características: Tipo uso: Todos

Artículo	Unidades	U. Bonif.	Precio Env.	Total Precio	Total Neto	Abonos	PVL+IVA - Ab.	Diferencia	%Dif.
(055950) ENBREL 25 mg jeringa prec C/4	1.480	125	422.670	153.429.350	147.545.495	0.000	175.391.206	27.544.71	15.7 %
(055953) ENBREL 50 mg jeringa prec C/4	4.320	290	845.360	899.463.200	865.354.682	0.000	996.963.936	131.619.25	13.2 %
(063133) ENBREL MYCLIC 50 mg pluma precarg C/4	2.340	198	845.360	496.092.100	468.029.596	0.000	550.363.237	82.333.64	15.0 %
<b>Total General</b>	<b>8.140</b>	<b>596</b>		<b>1.538.974.650</b>	<b>1.481.240.773</b>	<b>0.000</b>	<b>1.722.758.378</b>	<b>241.497.61</b>	<b>14.0 %</b>

**- Gasto o consumo real por medicamento en AR, SPA y APS:**

La aplicación informática del módulo de “prescripción y dispensación a pacientes externos” FarmaTools® proporciona directamente el coste o consumo real por patología, y por medicamento en base a las unidades de medicamento dispensadas a los pacientes con dichas patologías en cada año del estudio.

**- Gasto o consumo real por patología:**

Se obtuvo sumando el gasto o consumo real de todos los medicamentos dispensados a los pacientes por patología.

**-Coste teórico anual por medicamento en AR, SPA y AR PSOR:**

Es el resultado de multiplicar las “dosis teóricas a año” de cada medicamento en base a las pautas de inducción y mantenimiento descritas en ficha técnica, por “coste original en unidades” de cada medicamento, por el “paciente dispensado medio anual”.

Con el objeto de simplificar el estudio, se calculó para cada medicamento, en cada patología, pero sólo el correspondiente a los años impares.



**- Coste total ahorrado por medicamento en AR, SPA y APS al año:**

Se obtuvo de la diferencia entre el *coste teórico anual por medicamento* y el *coste real por medicamento*. Se calculó para cada medicamento, en cada patología, pero sólo el correspondiente a los años impares con el objeto de simplificar el estudio.

De este coste anterior se obtiene el **Coste total ahorrado por patología al año**, sumando los *costes ahorrados por medicamentos* dispensados anualmente en cada patología.

Se calculó para cada patología, pero sólo el correspondiente a los años impares con el objeto de simplificar el estudio.

**- Coste ahorrado por medicamento en adquisiciones en AR, SPA y APS:**

La aplicación informática proporciona directamente el ahorro por medicamento (en % de unidades y en euros) en base a las unidades de medicamento adquiridas. (Figura 9 y Figura 10). Dichos medicamentos no solo se utilizan en AR, SPA y APS. Pacientes con otras patologías, como la PSO, EII, enfermedades reumáticas en pacientes infantiles y otras, también utilizan dichos tratamientos biológicos, por lo que se calcularon los costes ahorrados para cada patología (AR, SPA y APS y el resto). Para ello, del registro de dispensaciones a pacientes de FarmaTools® Módulo de dispensación a Pacientes Externos, se obtuvo el consumo de unidades dispensadas para cada patología en nº de especialidades farmacéuticas (viales, jeringas o plumas, o en miligramos de principio activo, según cada medicamento). A continuación se calculó la proporción consumida en cada patología. En base a esta distribución de proporciones, se calculó el coste ahorrado para cada patología. Se calcula para cada año objeto del estudio.

De este coste anterior se obtuvo el **Coste anual ahorrado en adquisiciones por patología** sumando los costes anuales ahorrados en adquisiciones de los medicamentos consumidos en cada patología. Se calculó para cada patología, pero sólo el correspondiente a los años impares con el objeto de simplificar el estudio.

- **Coste ahorrado por medicamento debido a la optimización de tratamientos en AR, SPA y APS:**

Equivale a la diferencia entre el coste total ahorrado por medicamento y el coste ahorrado por medicamento en adquisiciones. Este resultado podría incluir posibles faltas de adherencia o interrupciones justificadas del tratamiento, no calculadas, ni analizadas en este estudio.

De este coste anterior se obtiene el **coste anual ahorrado por patología debido a la optimización de tratamientos** sumando los ahorros obtenidos por optimización de todos los medicamentos dispensados para cada patología. Se calculó para cada patología, pero sólo el correspondiente a los años impares con el objeto de simplificar el estudio.

## **4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS**

El análisis de los datos se realizó con el programa informático de IBM, SPSS® versión 19.0.

Las variables clínicas cualitativas (sexo, pacientes, HLA-B27) se expresaron como frecuencias y proporciones; las variables cuantitativas (DAS 28, BASDAI, SDAI, ASDAS, VGP, VGM, PCR Y VSG) se expresaron como media y desviación estándar (DS) con un 95% de confianza, acompañados del rango.

Para los datos demográficos y parámetros clínicos de los pacientes en cada patología, el análisis estadístico de las variables clínicas categóricas se realizó con la Prueba Chi-cuadrado; para las variables continuas se utilizaron las pruebas de T- Student Fisher y análisis de las varianzas (ANOVA). Para realizar las comparaciones entre los grupos en los años 2009, 2013 y 2017 (ANOVA), se consideró como diferencia estadísticamente significativa una  $p < 0.016$ .

El análisis estadístico de los parámetros clínicos de los pacientes con terapias optimizadas versus no optimizadas se realizó a través de una prueba no paramétrica de U Mann-Whitney.

Para realizar las comparaciones entre los grupos se consideró una  $p < 0.05$  establecida como diferencia estadísticamente significativa.

El análisis estadístico de la evolución del coste anual por paciente dispensado medio por patología, y por principio activo en cada patología se realizó mediante gráficos de tendencias, a través del programa Joinpoint Regression Program® 4.5.01-June, 2017, obteniendo las pendientes y la significación estadística de dichas tendencias descendientes o ascendientes. Se consideró la significación estadística como  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN

Las características demográficas y clínicas de los pacientes con AR, SPA y APs se reflejan en la Tabla 5, Tabla 6, y Tabla 7, respectivamente. En cada una de las tablas podemos observar los parámetros clínicos más representativos de cada enfermedad y la comparación de dichas características para los años 2009, 2013 y 2017 que corresponden al año inicial, mitad y año final de este estudio.

El análisis estadístico en SPA y APs muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas en los parámetros estudiados a lo largo del estudio ( $p>0.05$ ). En AR ocurre lo mismo en todos los parámetros analizados excepto en el DAS28 ( $p=0.012$ ).

**Tabla 5: Características demográficas y clínicas de los pacientes con artritis reumatoide.**

Artritis Reumatoide	2009			2013			2017			p(*)
	Rango	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango	Media	DS	
<b>Paciente absoluto (n)</b>	320			270			389			
<b>Género (mujeres) (%)</b>	236 (73,75%)			218 (80,74%)			321 (85,55%)			
<b>Edad pacientes (años)</b>	(20,23-87,77)	56,94	14,51	(18,94-86,18)	57,87	13,25	(18,31-86,18)	58,2	14,72	<b>0,562</b>
<b>DAS 28</b>	(0,81-7,09)	3,57	1,35	(0,81-7,80)	3,31	1,25	(0,59-6,82)	3,21	1,29	<b>0,012</b>
<b>SDAI</b>	(0,1-50-79)	11,86	11,85	(0,1-66,85)	10,93	11,13	(0,1-46,5)	9,97	9,55	<b>0,303</b>
<b>VGP</b>	(0-100)	32,81	25,47	(0-95)	29,52	26,31	(0-100)	28,98	26,43	<b>0,228</b>
<b>VGM</b>	(0-80)	23,66	20,65	(0-95)	20,53	20,51	(0-95)	20,45	20,24	<b>0,388</b>
<b>PCR</b>	(0-68)	5,69	9,09	(0-115)	6,51	13,62	(0-137,3)	6,39	12,89	<b>0,366</b>
<b>VSG</b>	(1-80)	22,09	15,92	(3-73)	18,93	13,28	(2-107)	21,18	16,17	<b>0,086</b>

Datos expresados en Rango, Media y desviación estándar (DS)

DAS 28: Disease Activity Score; SDAI: Score Disease Activity Index

VGP: Valoración Global Paciente; VGM: Valoración Global Médico; PCR: Proteína C Reactiva; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

Significación estadística  $p<0,016$ ; (\*) ANOVA: T-Test Student-Fisher

**Tabla 6: Características demográficas y clínicas de los pacientes con espondiloartritis axial.**

<b>Espondiloartritis</b>	<b>2009</b>			<b>2013</b>			<b>2017</b>			<b>p(*)</b>
	<b>Rango</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>Rango</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>Rango</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	
<b>Paciente absoluto (n)</b>	122			197			251			
<b>HLA B27 (+)</b>	72,80%			75,70%			74,20%			<b>0,835 (**)</b>
<b>Género (hombres) (%)</b>	73 (59,84%)			122 (61,93%)			163 (65,07%)			
<b>Edad pacientes (años)</b>	(17,82-80,27)	46,91	13,17	(19,55-84,24)	48,22	13,15	(23,60-84,27)	50,19	13,92	<b>0,063</b>
<b>BADAI</b>	(0-9)	3,56	2,46	(0-9,2)	3,72	2,46	(0-10)	3,47	2,47	<b>0,597</b>
<b>ASDAS</b>	(0,36-5,99)	2,02	1,18	(0-5,59)	2,3	1,14	(0,02-5,54)	2,09	1,19	<b>0,144</b>
<b>VGP</b>	(0-100)	40,06	27,15	(0-100)	41,09	26,9	(0-100)	37,81	27,63	<b>0,463</b>
<b>VGM</b>	(10-75)	30,41	22,3	(0-95)	24,69	20,98	(0-95)	20,7	18,06	<b>0,056</b>
<b>PCR</b>	(0-73,6)	4,14	8,82	(0-212)	8,55	22,55	(0-68,42)	5,88	9,34	<b>0,036</b>
<b>VSG</b>	(1-59)	11,64	12,33	(1-75)	13,67	13,21	(2-88)	14,2	13,51	<b>0,154</b>

Datos expresados en Rango, Media y desviación estándar (DS)

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index

VGP: Valoración Global Paciente; VGM: Valoración Global Médico; PCR: Proteína C Reactiva; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

Significación estadística p<0,016; (\*) ANOVA: T-Test Student-Fisher (\*\*) Text Chi-cuadrado

**Tabla 7: Características demográficas y clínicas de los pacientes con artritis psoriásica.**

<b>Artritis psoriásica</b>	<b>2009</b>			<b>2013</b>			<b>2017</b>			<b>p(*)</b>
	<b>Rango</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>Rango</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>Rango</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	
<b>Paciente absoluto (n)</b>	37			63			111			
<b>Género (hombres) (%)</b>	21 (56,76%)			35 (55,56%)			57 (50,98%)			
<b>Edad pacientes (años)</b>	(29,54-76,62)	52,29	11,13	(30,50-80,85)	54,31	10,89	(30,08-84,52)	53,83	13,01	<b>0,61</b>
<b>DAS 28</b>	(0,48-6,35)	2,94	1,31	(0,76-5,54)	2,83	1,13	(0,28-7,89)	2,78	1,35	<b>0,754</b>
<b>ASDAS</b>	(0,49-5,01)	2,44	1,17	(0-3,87)	1,87	0,98	(0,17-4,37)	1,77	0,98	<b>0,053</b>
<b>VGP</b>	(0-90)	35,8	25,74	(0-100)	34,32	24,59	(0-100)	33,37	25,28	<b>0,845</b>
<b>VGM</b>	(10-40)	15	12,24	(0-70)	16,77	16,21	(0-75)	23,11	20,3	<b>0,08</b>
<b>PCR</b>	(0-90)	5,14	13,12	(0-103)	4,73	14,59	(0,03-75,24)	4,53	8,85	<b>0,956</b>
<b>VSG</b>	(1-53)	13,69	11,43	(3-71)	17,01	14,5	(1-46)	13,92	11,17	<b>0,275</b>

Datos expresados en Rango, Media y desviación estándar (DS)

DAS 28: Disease Activity Score; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index

VGP: Valoración Global Paciente; VGM: Valoración Global Médico; PCR: Proteína C Reactiva; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

Significación estadística p<0,016; (\*) ANOVA: T-Test Student-Fisher

## **5.2 EVOLUCIÓN GLOBAL DEL GASTO ANUAL EN LAS ARTROPATÍAS OBJETO DEL ESTUDIO, NUMERO DE PACIENTE DISPENSADO MEDIO Y COSTE POR PACIENTE MEDIO ANUAL**

La evolución del consumo global en el grupo de Artropatías se refleja en la Tabla 8. Su representación gráfica, que corresponde a la Figura 11, muestra un descenso del 17,79% desde 2009 hasta 2013 donde se produce un punto de inflexión con un aumento hasta 2017 del 25,44%.

El número de paciente absoluto tratados en el global de las artropatías objeto de nuestro estudio desde su inicio hasta el final ascendió de 479 pacientes en 2009, a 530 pacientes en 2013 hasta 751 pacientes en 2017 tal como puede observarse en la Tabla 8. De igual manera, y de forma paralela, también existe un incremento gradual a lo largo de los años en el número de paciente dispensado por año, ascendiendo de 370,57 en 2009, a 427,05 en 2013 hasta 596,32 en 2017, incremento que muestra la Figura 12, así de 2009 a 2017 se produce un incremento global en un 60,91 % del paciente dispensado medio.

Sin embargo, el coste anual por paciente dispensado medio sigue una clara tendencia descendente desde 2009 en el que costaba 11.121€ a 2017 en el cual se sitúa en 7.127€, disminuyendo un 35,91% (Tabla 8). La evolución se muestra gráficamente en la Figura 13.

Estas variables corresponden al grupo de artropatías en la que se incluyen la AR, SPA y APs.

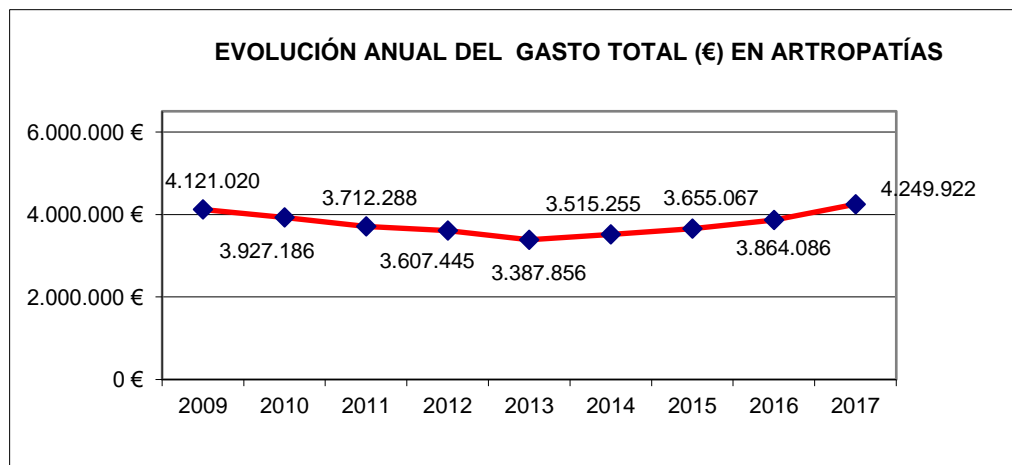
A continuación se analizarán las mismas variables en cada patología.

**Tabla 8: Evolución del número de paciente dispensado medio, gasto anual y coste del paciente dispensado medio anual en artropatías.**

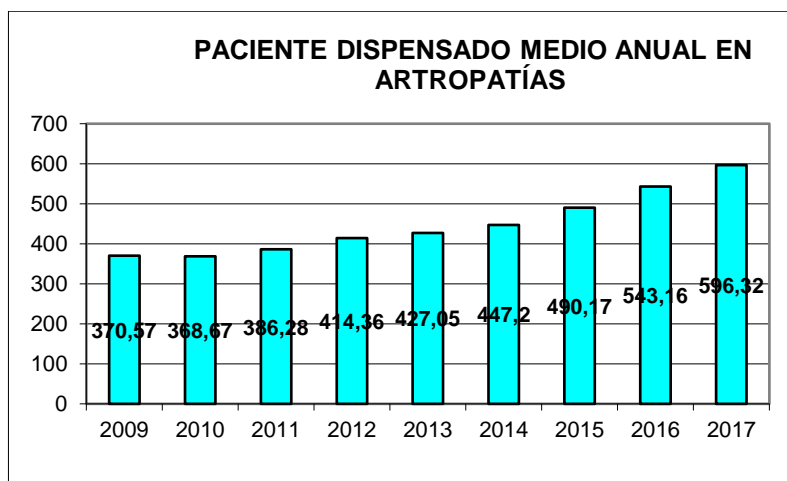
**ARTROPATIAS (ARTITIS REUMATODE + ESPONDILOARTRITIS + ARTRITIS PSORIÁSICA)**

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nº PACIENTE ABSOLUTO	479	486	547	518	530	520	587	676	751
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	370,57	368,67	386,28	414,36	427,05	447,2	490,17	543,16	596,32
GASTO ANUAL ARTROPATÍAS	4.121.020	3.927.186	3.712.288	3.607.445	3.387.856	3.515.255	3.655.067	3.864.086	4.249.922
COSTE PAC MEDIO/AÑO	11.121	10.652	9.610	8.706	7.933	7.861	7.457	7.114	7.127

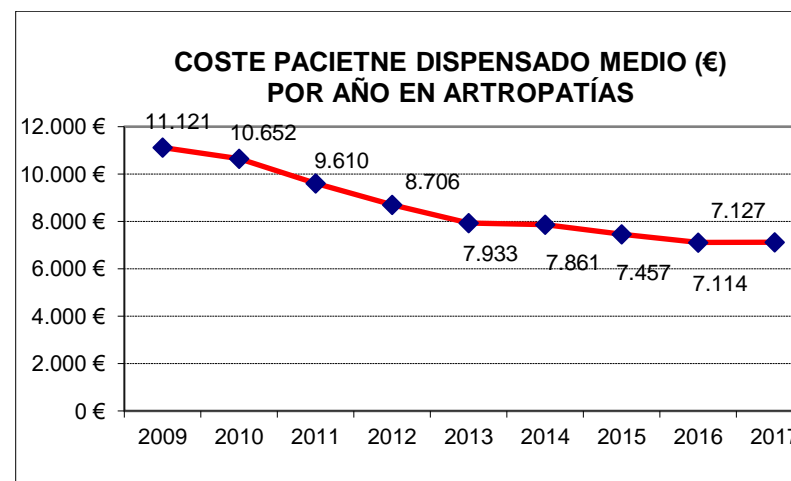
**Figura 11: Evolución del gasto anual del global de artropatías.**



**Figura 12: Evolución del número de paciente dispensado medio en artropatías.**



**Figura 13: Evolución del coste anual por paciente en artropatías.**





### **5.2.1 Evolución global del gasto anual en artritis reumatoide, número de paciente dispensado medio y coste paciente dispensado medio anual**

La evolución del consumo global en la AR queda reflejada en la Tabla 9. Su representación gráfica corresponde a la Figura 14 y muestra un descenso del 37,94% desde 2009 (2.512.832€) hasta 2013 (1.559.369€) donde se produce un punto de inflexión y un ligero aumento hasta 2.160.240€ en 2017 del 38.53%.

El número de paciente absoluto tratados en Artritis desde el inicio hasta el final del estudio ascendió de 320 pacientes en 2009, a 270 pacientes en 2013 hasta 389 pacientes en 2017 tal como puede observarse en la Tabla 9. De forma paralela, también existe un descenso en el número de paciente dispensado por año, descendiendo de 232,71 en 2009, hasta 208,16 en 2013 y de nuevo un punto de inflexión en 2013 incrementándose a 303,58 en 2017. Dichos valores se representan gráficamente en la Figura 15. No obstante, se produjo un incremento en el paciente dispensado medio de 2009 a 2017 de un 30,45 %.

Sin embargo, el coste anual por paciente dispensado medio sigue una clara tendencia descendente desde 2009 de 10.798€ a 7.116€ en 2017, disminuyendo un 34.09% (Tabla 9). Dicha tendencia se muestra gráficamente en la Figura 16.

Analizando el gráfico de tendencia en relación al coste anual por paciente dispensado medio (ver Figura 17), se observa una disminución hasta 2013 (pendiente negativa= -0,87), estadísticamente significativa ( $p=0.0005$ ), y a partir de 2013 aunque el coste sigue descendiendo hasta 2017, (pendiente -0.18), dicha disminución no es estadísticamente significativo (0.1041).

Posteriormente se analizarán y calcularán los factores que han influido en dicho descenso del coste por paciente dispensado medio.

**Tabla 9: Evolución del número paciente dispensado medio, gasto anual y coste del paciente dispensado medio anual en artritis reumatoide.**

<b>ARTRITIS REUMATOIDE</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	320	291	318	274	270	260	301	352	389
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	232,71	208,39	207,34	214,29	208,16	219,08	246,50	274,00	303,58
GASTO ANUAL AR	2.512.832	2.181.623	1.979.568	1.862.916	1.559.369	1.613.007	1.785.272	1.895.666	2.160.240
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	10.798	10.469	9.547	8.693	7.491	7.363	7.242	6.918	7.116

**Figura 14: Evolución del gasto anual en artritis reumatoide**

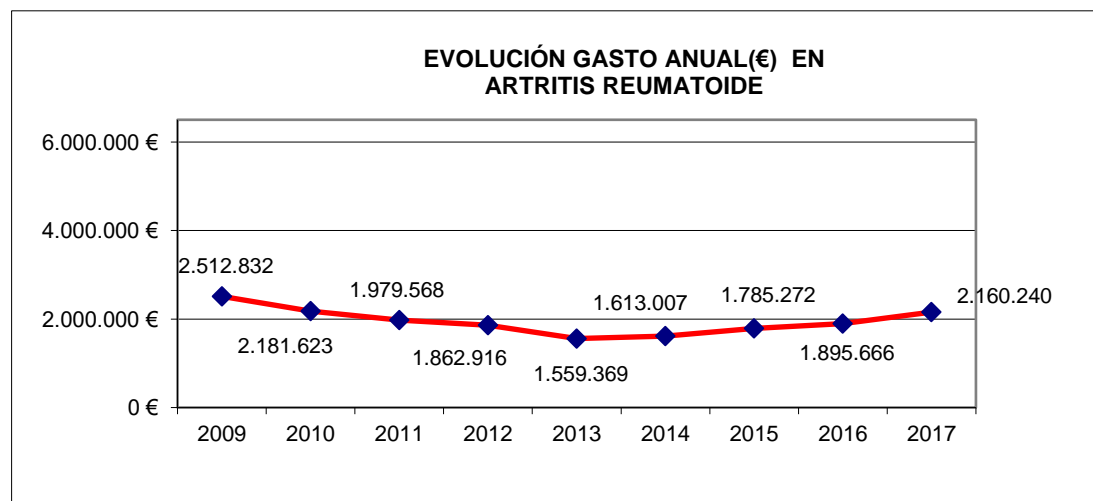


Figura 15: Evolución del número de paciente dispensado medio en artritis reumatoide

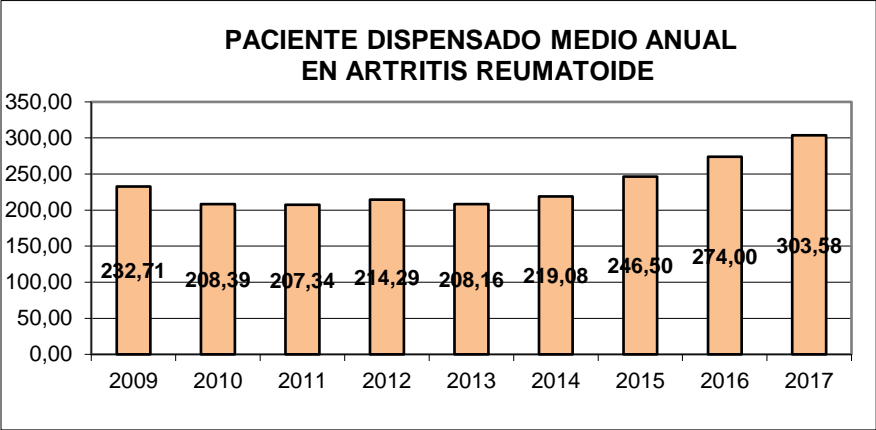


Figura 16: Evolución coste anual por paciente en artritis reumatoide

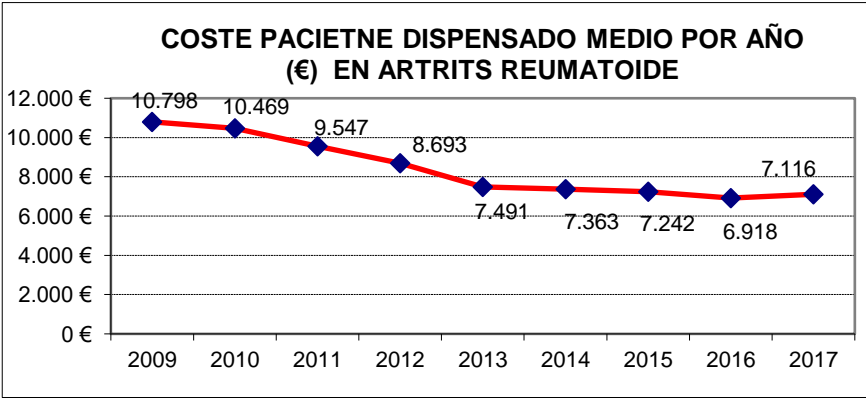
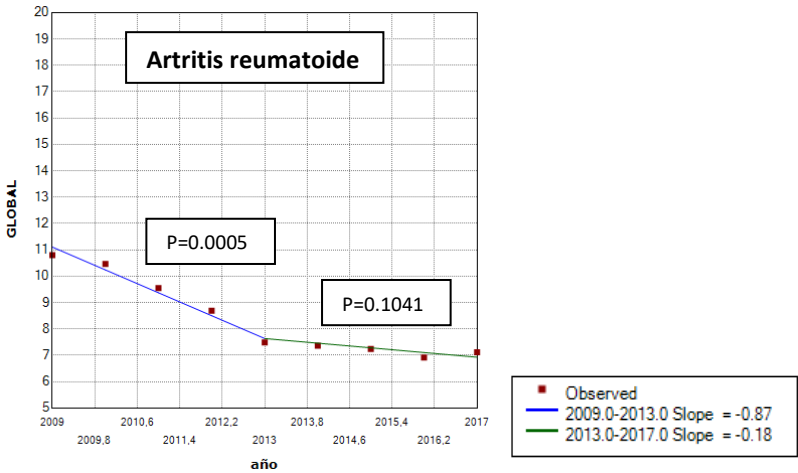


Figura 17: Gráfico de tendencia de la evolución del coste anual por paciente en artritis reumatoide



### **5.2.2 Evolución global del gasto anual en espondiloartritis axial, número de paciente dispensado medio y coste paciente dispensado medio anual**

La evolución del consumo global en la SPA se refleja en la Tabla 10. Su representación gráfica corresponde a la Figura 18 y muestra un incremento del 22,91% desde 2009 (1.214.734€) hasta 2017(1.493.071€).

El número de paciente absoluto tratados en SPA desde el inicio hasta el final del estudio ascendió de 122 pacientes en 2009, a 197 pacientes en 2013 hasta 251 pacientes en 2017 tal como puede observarse en la Tabla 10. De forma paralela, también existe un incremento en el número de paciente dispensado por año, duplicándose el valor de 104,66 en 2009 a 210,98 en 2017, incrementándose en un 101,58 %. Dichos valores se representan gráficamente en la Figura 19.

Sin embargo, el coste anual por paciente dispensado medio sufrió un gran descenso desde 2009 (11.606€) a 2017 (7.077€), disminuyendo un 39.02% (Tabla 10). Dicho descenso se muestra gráficamente en la Figura 20.

Analizando el gráfico de tendencia en relación al coste anual por paciente dispensado medio (Figura 21), se observa una disminución hasta 2012 con pendiente más pronunciada (pendiente negativa= -0,92), estadísticamente significativa ( $p=0.0040$ ), y a partir de 2012 sigue descendiendo el coste hasta 2017 con una pendiente menos pronunciada (-0.33), e igualmente estadísticamente significativo ( $p=0.0088$ ).

**Tabla 10: Evolución del número de paciente dispensado medio, gasto anual y coste del paciente dispensado medio anual en espondiloartritis axial.**

**ESPONDILOARTRITIS AXIAL**

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nº PACIENTE ABSOLUTO	122	146	173	183	197	195	220	240	251
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	104,66	121	131,90	147,57	162,90	173,52	186,44	200	210,98
GASTO ANUAL SPA	1.214.734	1.320.114	1.268.493	1.284.168	1.390.776	1.497.910	1.473.841	1.495.316	1.493.071
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	11.606	10.910	9.617	8.702	8.538	8.632	7.969	7.460	7.077

**Figura 18: Evolución del gasto anual en espondiloartritis axial.**

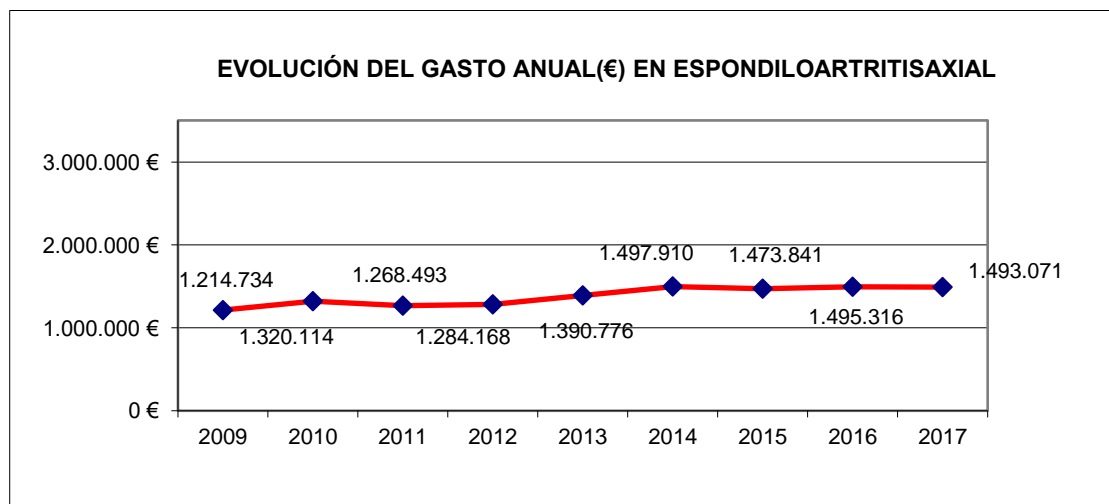


Figura 19: Evolución del número de paciente dispensado medio en espondiloartritis axial.

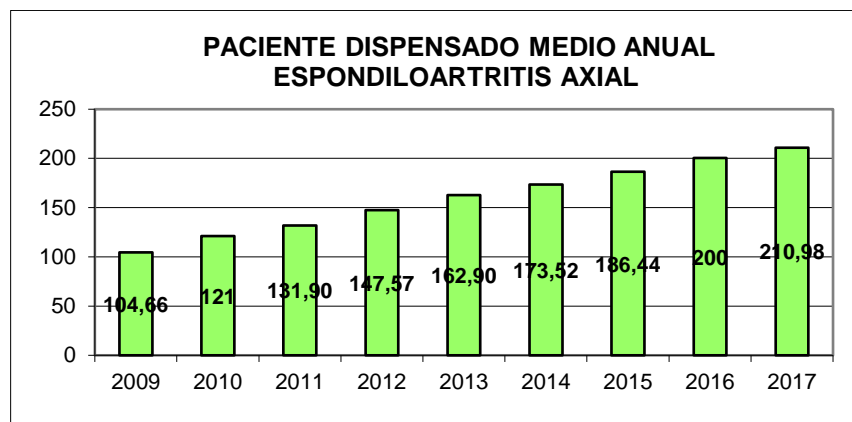


Figura 20: Evolución del coste anual por paciente (€) en espondiloartritis axial.

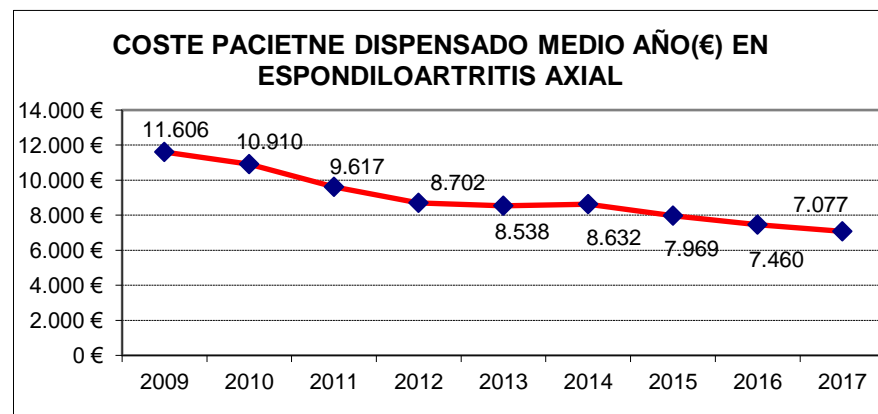
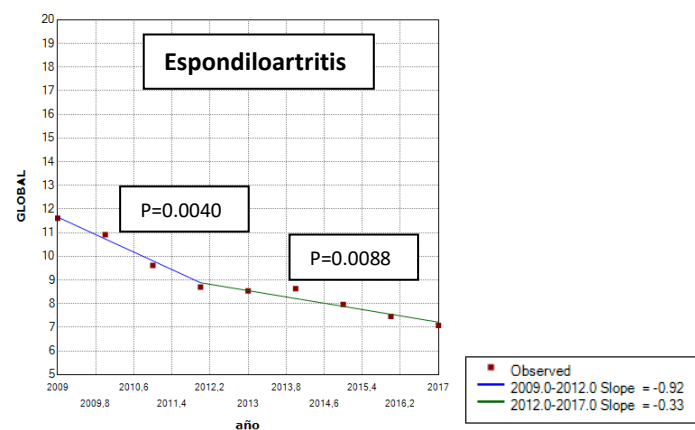


Figura 21: Gráfico de tendencia de la evolución del coste anual por paciente en espondiloartritis axial



### **5.2.3 Evolución global del gasto anual en artritis psoriásica, número de paciente dispensado medio y coste paciente dispensado medio anual**

La evolución del consumo global en la APs se refleja en la Tabla 11. Su representación gráfica corresponde a la Figura 22 y muestra un incremento del 61,63% desde 2009 (393.454€) hasta 2017 (596.611€).

El número de paciente absoluto tratados en APs desde el inicio del estudio hasta el final ascendió de 37 pacientes en 2009, a 111 pacientes en 2017 tal como puede observarse en la Tabla 11. De forma paralela, también existe un brusco incremento en el número de paciente dispensado por año, casi triplicándose el valor de 33,17 en 2009 a 81,37 en 2017, incrementándose en un 145,31 %. Dichos valores se representan gráficamente en la Figura 23.

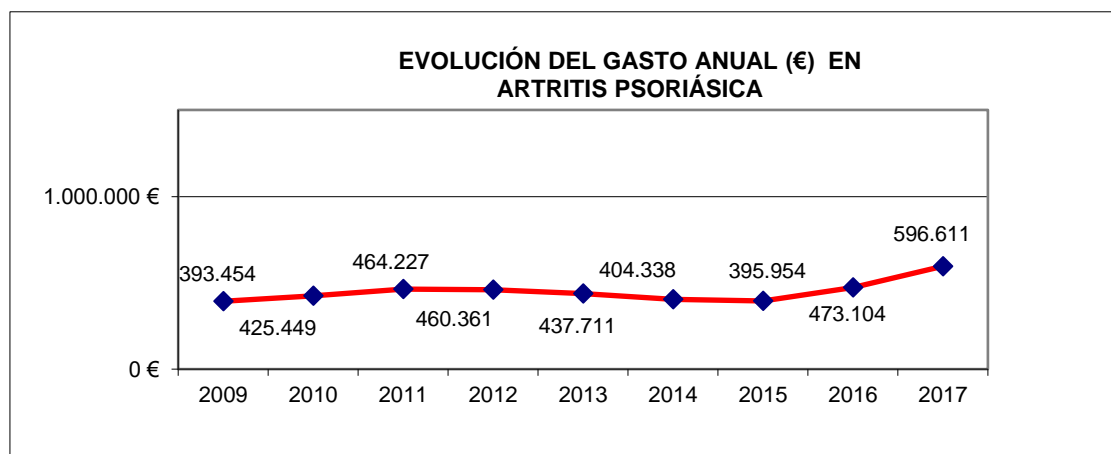
Sin embargo, el coste anual por paciente dispensado medio sufrió un gran descenso desde 2009 (11.862€) a 2017 (7.332€), disminuyendo un 38.18% (Tabla 11). Dicho descenso se muestra gráficamente en la Figura 24.

Analizando el gráfico de tendencia en relación al coste anual por paciente dispensado medio (Figura 25), se observa una disminución hasta 2015 (pendiente negativa= -0,86), estadísticamente significativa ( $p=0.00001$ ), y a partir de 2015 un incremento del coste hasta 2017, (pendiente=0,43), no significativo ( $p=0.1848$ ).

**Tabla 11: Evolución del número de paciente dispensado medio, gasto anual y coste del paciente dispensado medio anual en artritis psoriásica.**

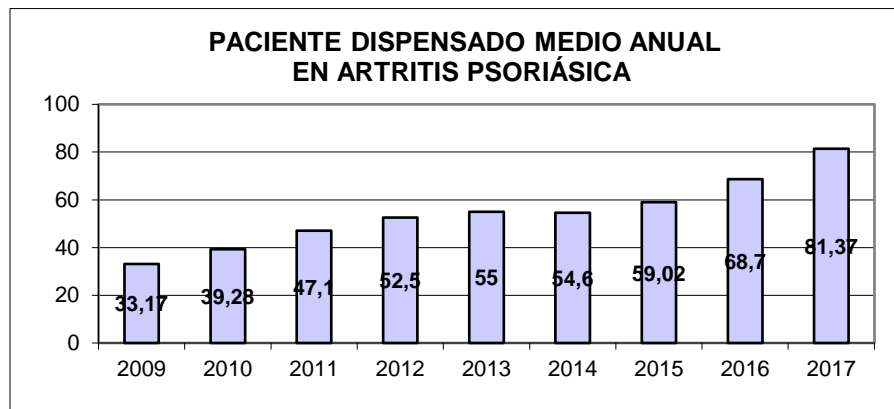
<b>ARTRITIS PSORIÁSICA</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	37	49	56	61	63	65	66	84	111
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	33,17	39,28	47,10	52,50	55,00	54,60	59,02	68,7	81,37
GASTO ANUAL AR PSO	393.454	425.449	464.227	460.361	437.711	404.338	395.954	473.104	596.611
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	11.862	10.831	9.856	8.769	7.958	7.405	6.744	6.886	7.332

**Figura 22: Evolución del gasto anual en artritis psoriásica.**

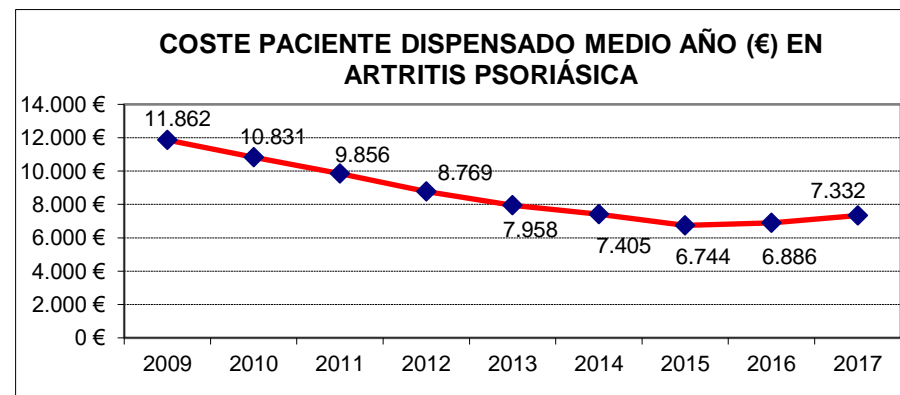




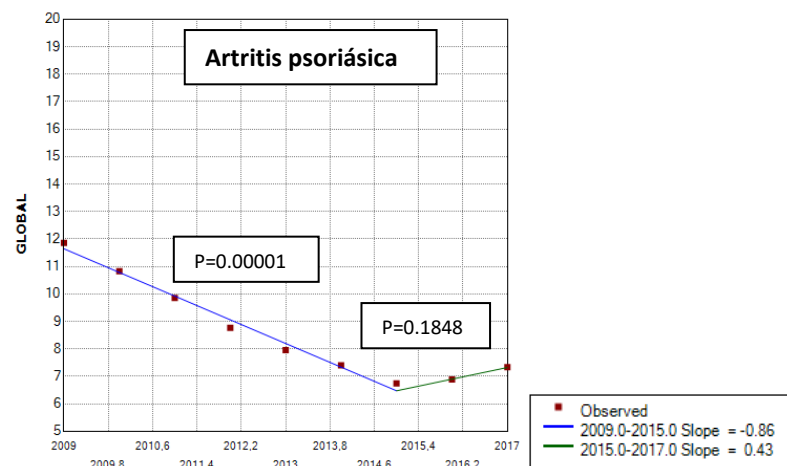
**Figura 23: Evolución del número de paciente dispensado medio en artritis psoriásica.**



**Figura 24: Evolución del coste anual por paciente en artritis psoriásica**



**Figura 25: Gráfico de tendencia de la evolución del coste anual por paciente en artritis psoriásica**



### **5.3 EVOLUCIÓN DEL GASTO ANUAL POR PRINCIPIO ACTIVO EN CADA PATOLOGÍA, NÚMERO DE PACIENTE DISPENSADO MEDIO Y COSTE PACIENTE**

#### **5.3.1 Evolución del gasto anual por principio activo en artritis reumatoide, número de paciente dispensado medio y coste paciente**

La evolución de estas variables a lo largo del estudio se refleja en la Tabla 12

En general, independientemente del incremento o descenso a lo largo de los años en el número de paciente dispensado medio en cada principio activo, existe un descenso en la evolución del coste por paciente dispensado medio por medicamento: los anti-TNF que incorporaron al mercado inicialmente para el tratamiento de la AR como ADA, ETN e IFX han ido reduciendo el número de pacientes tratados a lo largo de estudio, descendiendo por tanto el número de paciente dispensado medio de 2009 a 2017; esta misma variable en otros fármacos que aparecieron posteriormente como CTZ, GOL, TOC ha ido incrementándose a lo largo del periodo de estudio; y otras como ABA se han mantenido en el tiempo o han desaparecido. De forma paralela, cuando se incrementa o desciende el número de paciente dispensado medio, el gasto anual por medicamento sube o disminuye, respectivamente a lo largo del tiempo (Tabla 12).

Sin embargo, en todas ellas, el coste del paciente dispensado medio ha ido descendiendo a lo largo del periodo de estudio. Dicho descenso se hace más patente en principios activos como IFX, ADA, ETN, TOC iv y CTZ. El coste por paciente dispensado medio de IFX disminuyó de 9.744€ en 2009 a 3.339€ en 2017, tal como se muestra en la Figura 26. Igualmente, dicha variable disminuyó en ADA y ETN de 12.584€ y 10.905€ en 2009, respectivamente a 7.013€ y 6.728€ en 2017, respectivamente, tal como se refleja en las Figura 27 y Figura 28 para ADA y ETN, respectivamente. La disminución de esta variable económica para TOC iv y CTZ se representan en las Figura 29 y Figura 30, respectivamente. El resto de medicamentos, GOL, RTX, ABA IV, ABA SC, se reflejan en las Figuras 31, 32, 33 y 34, respectivamente.

Al analizar la evolución del coste anual por paciente dispensado medio con los gráficos de tendencia en AR se observa que solo en los casos de IFX, ADA hasta 2014, ETA, CTZ, y ABA IV, dicho descenso fue estadísticamente significativo (ver Figura 26, 27, 28, 30 y 33, respectivamente).

**Tabla 12: Evolución del número de paciente dispensado medio, gasto anual y coste del paciente dispensado medio anual por principio activo en artritis reumatoide.**

<b>ARTRITIS REUMATOIDE (AR)</b>									
<b>ADALIMUMAB</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	87	88	78	70	59	43	45	44	39
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	62,12	59,91	59,00	52,70	41,54	35,52	35,17	34,24	30,73
GASTO ANUAL AR	781.698	722.026	596.887	488.699	301.058	239.691	245.295	233.874	215.512
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	12.584	12.052	10.117	9.273	7.247	6.748	6.975	6.830	7.013
<b>ETANERCEPT</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	109	97	98	95	91	91	90	92	104
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	73,58	68,58	66,53	70,44	73,48	69,92	70,46	78,91	86,16
GASTO ANUAL AR	802.414	737.450	660.645	633.196	543.150	556.287	554.835	549.650	579.680
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	10.905	10.753	9.930	8.989	7.392	7.956	7.874	6.966	6.728
<b>CERTOLIZUMAB</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	-	3	15	31	30	38	44	49	53
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	-	0,50	8,60	17,95	22,23	24,75	33,00	37,53	44,48
GASTO ANUAL AR	-	4.260	87.869	172.010	178.747	194.765	246.084	281.660	335.283
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	-	8.520	10.217	9.583	8.041	7.869	7.457	7.505	7.538
<b>GOLIMUMAB</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	-	-	3	1	2	5	8	12	13
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	-	-	1,83	1,00	1,41	3,90	4,60	9,16	11,38
GASTO ANUAL AR	-	-	14.521	9.564	14.573	33.965	37.326	85.081	96.171
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	-	-	7.935	9.564	10.335	8.709	8.114	9.288	8.451

**Tabla 12: Evolución del número de paciente dispensado medio, gasto anual y coste del paciente dispensado medio anual por principio activo en Artritis reumatoide (continuación 2).**

<b>ABATACEPT SC</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	-	-	-	-	-	-	15	17	19
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	-	-	-	-	-	-	8,52	12,26	12,86
GASTO ANUAL AR	-	-	-	-	-	-	80.151	99.619	102.692
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	-	-	-	-	-	-	9.407	8.126	7.985

<b>TOCILIZUMAB SC</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	-	-	-	-	-	-	18	30	34
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	-	-	-	-	-	-	9,38	20,91	28,90
GASTO ANUAL AR	-	-	-	-	-	-	68.410	154.759	240.921
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	-	-	-	-	-	-	7.293	7.401	8.336

<b>INFLIXIMAB</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	82	66	51	42	32	35	37	28	31
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	64,54	47,83	37,72	31,60	22,78	25,29	29,98	24,09	27,68
GASTO ANUAL AR	628.903	439.037	283.243	187.865	123.575	142.822	188.394	103.430	92.414
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	9.744	9.179	7.509	5.945	5.425	5.647	6.284	4.293	3.339

<b>RITUXIMAB</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	31	37	24	20	22	33	36	42	48
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	24,40	21,99	15,67	15,43	14,98	23,58	21,54	29,71	29,51
GASTO ANUAL AR	210.095	169.293	134.357	115.163	128.359	135.331	177.886	202.985	242.484
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	8.610	7.699	8.574	7.464	8.569	5.739	8.258	6.833	8.217

**Tabla 12 : Evolución del número de paciente dispensado medio, gasto anual y coste del paciente dispensado medio anual por principio activo en artritis reumatoide (continuación 3).**

<b>ABATACEPT IV</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	11	10	12	13	12	12	11	13	19
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	7,16	4,60	7,08	8,93	7,95	7,81	8,50	8,46	10,21
GASTO ANUAL AR	81.131	53.252	81.497	89.371	66.972	67.728	82.066	69.025	90.261
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	11.331	11.577	11.511	10.008	8.424	8.672	9.655	8.159	8.840

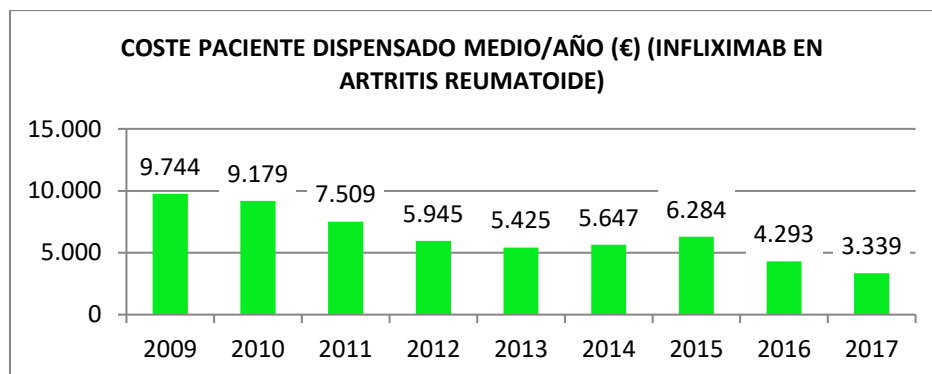
<b>TOCILIZUMAB IV</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	-	13	36	31	38	40	33	25	24
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	-	3,87	10,66	16,20	23,79	27,17	25,35	17,52	20,92
GASTO ANUAL AR	-	46.437	118.381	167.048	199.503	210.997	185.996	121.669	158.076
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	-	11.999	11.105	10.312	8.386	7.766	7.337	6.945	7.556

<b>BARICITINIB VO</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	-	-	-	-	-	-	-	-	0,33
GASTO ANUAL AR	-	-	-	-	-	-	-	-	2.508
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	-	-	-	-	-	-	-	-	7.600

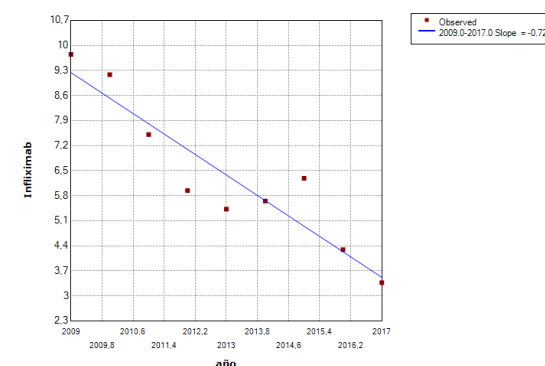
<b>TOFACITINIB VO</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
PACIENTE ABSOLUTO	-	-	-	-	-	-	-	-	3
PACIENTE MEDIO ANUAL	-	-	-	-	-	-	-	-	0,42
COSTE ANUAL	-	-	-	-	-	-	-	-	3.266
COSTE PACIENTE MEDIO ANUAL	-	-	-	-	-	-	-	-	7.776

A continuación se muestran las Figuras en las que se representan la evolución a largo del estudio del coste del paciente dispensado medio anual, así como los gráficos de tendencia de cada uno de los principios activos en SPA.

**Figura 26: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con infliximab en artritis reumatoide y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio**

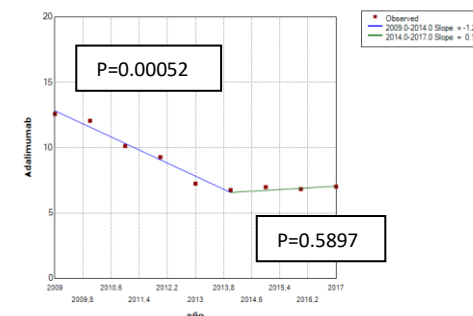
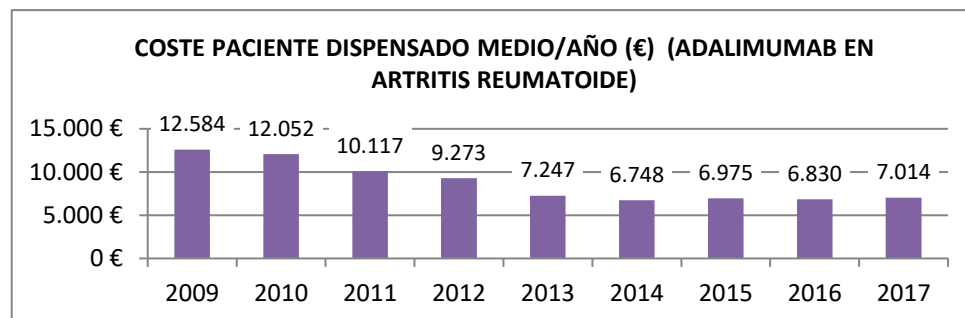


P=0.00028



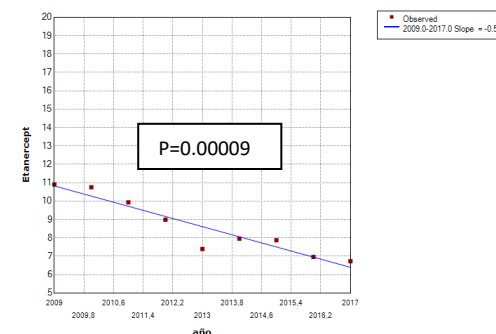
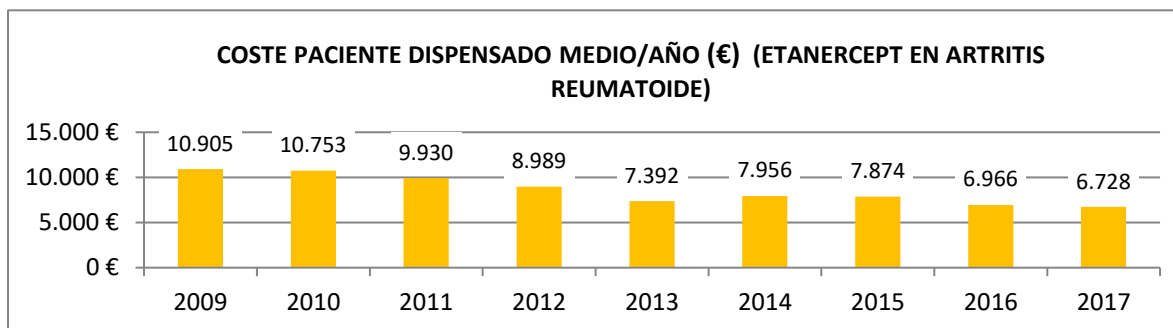
Evolución del coste del paciente dispensado medio de IFX en AR disminuyó un 65,74% de 2009 a 2017. Dicha disminución hasta 2017 fue estadísticamente significativa ( $p=0,00028$ ).

**Figura 27: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con adalimumab en artritis reumatoide y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.**



Evolución del coste del paciente dispensado medio ADA en AR disminuyó un 44.27% de 2009 a 2017. Dicha disminución hasta 2014 fue estadísticamente significativo ( $p=0,00052$ ). El incremento desde 2014 hasta 2017 no fue estadísticamente significativo.

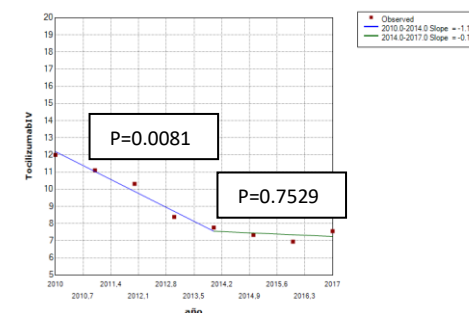
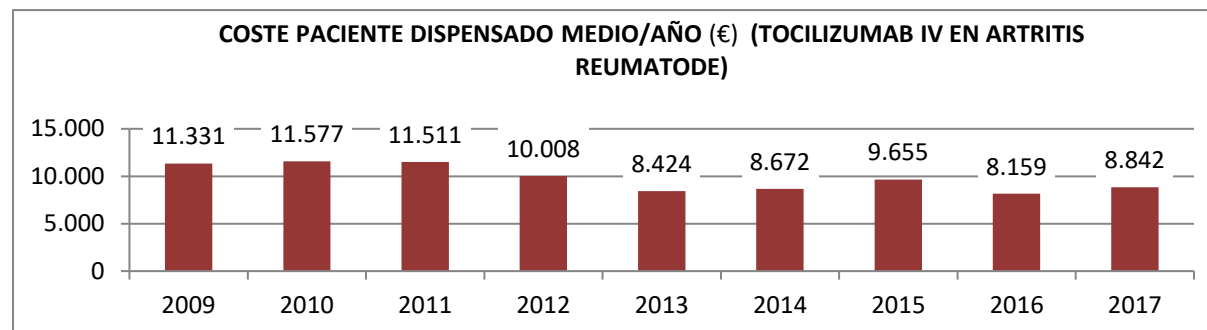
**Figura 28: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con etanercept en artritis reumatoide y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.**



Evolución del coste del paciente dispensado medio de ETA en AR disminuyó un 38,31% de 2009 a 2017. Dicha disminución hasta 2017 fue estadísticamente significativa ( $p=0,00009$ ).

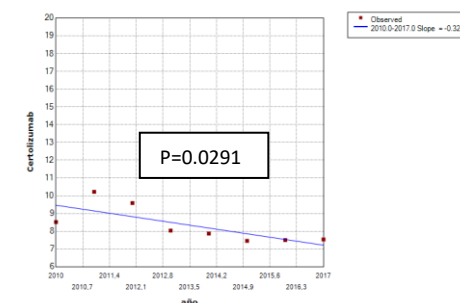
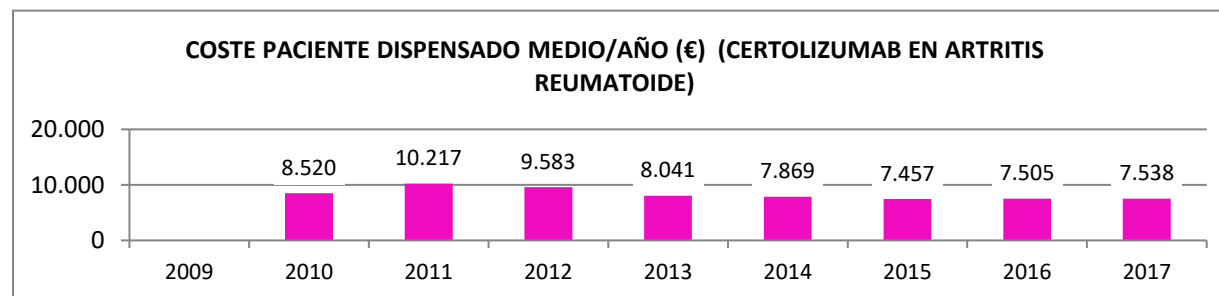


**Figura 29: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con tocilizumab intravenoso y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.**



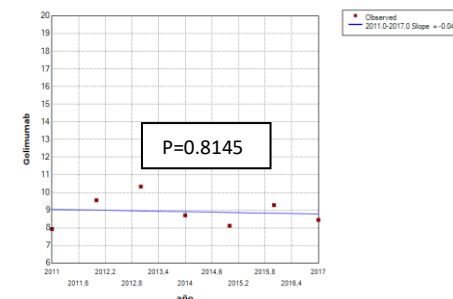
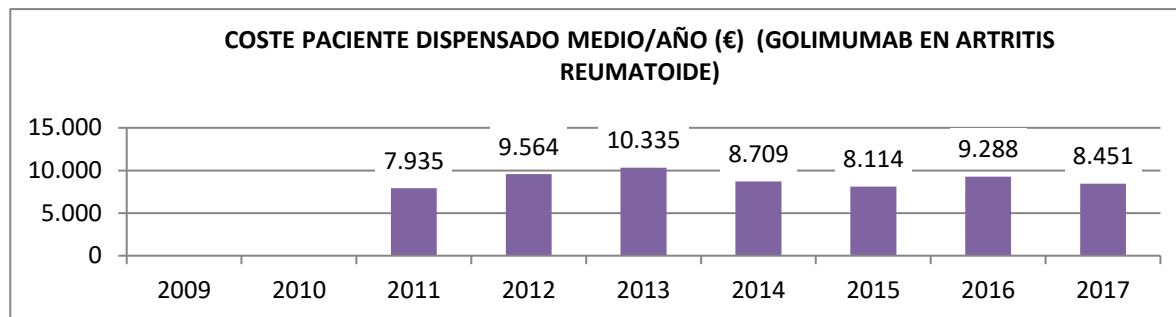
Evolución del coste del paciente dispensado medio TCZ intravenoso en AR disminuyó un 37,03% de 2010 a 2017. Dicha disminución hasta 2014 fue estadísticamente significativo ( $p=0,0081$ ). El descenso desde 2014 hasta 2017 no fue estadísticamente significativa (0.7529).

**Figura 30: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con certolizumab en artritis reumatoide y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.**



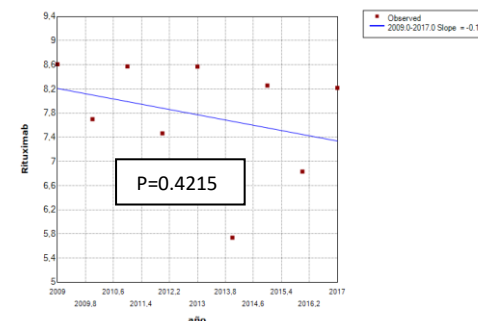
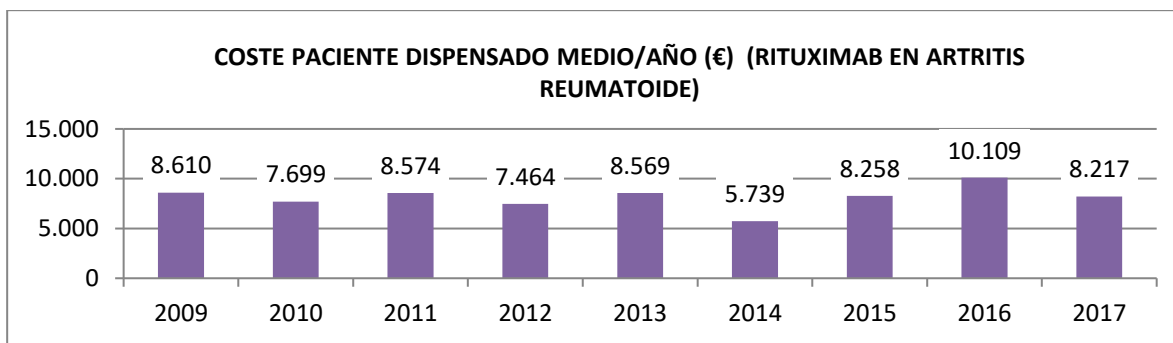
Evolución del coste del paciente dispensado medio de CTZ en AR disminuyó un 26,22% de 2010 a 2017. Dicha disminución del hasta 2017 fue estadísticamente significativo ( $p=0,0291$ ).

**Figura 31: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con golimumab en artritis reumatoide y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.**



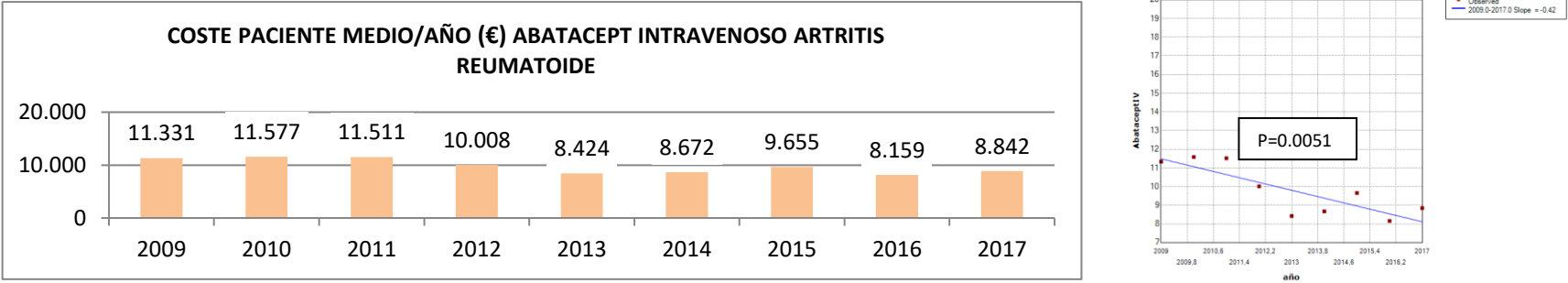
La evolución del coste del paciente dispensado medio de GOLI en AR fue variable de 2011 a 2017 y se incrementó un 6,50%. Dicho incremento hasta 2017 no fue estadísticamente significativo ( $p=0,8145$ ).

**Figura 32: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con rituximab en artritis reumatoide y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.**



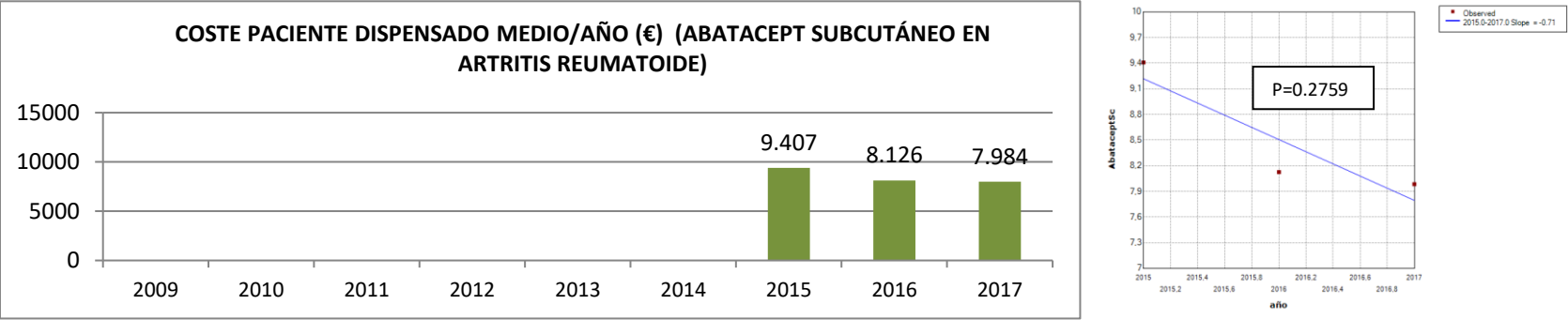
La evolución del coste del paciente dispensado medio de RTX en AR disminuyó un 4,57% de 2009 a 2017. Dicha disminución hasta 2017 no fue estadísticamente significativo ( $p=0,4215$ ).

**Figura 33: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con abatacept intravenoso en artritis reumatoide y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.**



La evolución del coste del paciente dispensado medio de ABA IV en AR disminuyó un 21,98% de 2009 a 2017. Dicha disminución hasta 2017 fue estadísticamente significativo ( $p=0,0051$ ).

**Figura 34: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con abatacept subcutáneo en artritis reumatoide y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.**



La evolución del coste del paciente dispensado medio de ABA SC en Artritis reumatoide disminuyó un 15,12% de 2015 a 2017. Dicha disminución de 2015 hasta 2017 no fue estadísticamente significativo ( $p=0,2759$ ).

### **5.3.2 Evolución del gasto anual por principio activo en espondiloartritis axial, número de paciente dispensado medio y coste paciente**

La evolución de estas variables a lo largo de los años del estudio en SPA se muestra en la Tabla 13.

En todos los principios activos en dicha patología (IFX, ADA, GOL, CTZ y SECU) se observa un incremento en el número de paciente dispensado medio por principio activo, excepto en ETA donde esta variable se mantiene. De forma paralela, al incrementarse el número de paciente dispensado medio, el gasto anual por medicamento aumenta, y de igual manera aumenta por ETA, (Tabla 13).

Sin embargo, el coste del paciente dispensado medio descendiente en todos ellos a lo largo del periodo de estudio, excepto en SECU, donde se mantiene. Dicho descenso se es más pronunciado en principios activos como IFX, ETA y ADA. El coste por paciente dispensado medio de IFX disminuyó de 12.209€ en 2009 a 5.359€ en 2017, tal como se muestra en la Figura 35. Igualmente, dicha variable disminuyó en ETA y ADA de 10.265€ y 12.596€ respectivamente en 2009, a 6.184€ y 8.282€ en 2017, respectivamente, tal como se refleja en las Figura 36 y Figura 37 para ETN y ADA, respectivamente. GOL incrementó dicha variable desde 8.482€ en 2011 a 9.968 en 2013, para disminuir hasta 8.221€ en 2017 (Figura 38)

Al analizar la evolución del coste anual por paciente dispensado medio con los gráficos de tendencia en SPA se observa que en los casos de IFX, ETA y ADA hasta 2013, dicho descenso fue estadísticamente significativo (Figura 35, Figura 36 y Figura 37, respectivamente). El descenso del coste anual por paciente dispensado medio que sufrió GOL no fue estadísticamente significativo ( $p=0.1730$ ) (Figura 38).

**Tabla 13: Evolución del número de paciente dispensado medio, gasto anual y coste del paciente dispensado medio anual por principio activo en espondiloartritis axial.**

### ESPONDILOARTRITIS AXIAL

<b>ADALIMUMAB</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	33	43	52	53	56	54	54	55	60
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	20,16	33,16	38,62	39,79	40,54	44,69	43,46	44,97	50,59
GASTO ANUAL SPA	253.931	390.966	382.192	390.943	358.346	387.404	344.613	345.595	419.003
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	12.596	11.790	9.896	9.825	8.839	8.669	7.929	7.685	8.282

<b>ETANERCEPT</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	51	48	52	57	64	60	61	56	51
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	36,45	40,12	40,16	44,46	45,62	45,46	46,54	45,44	40,08
GASTO ANUAL SPA	374.160	375.041	310.905	328.807	332.342	341.411	338.650	307.823	247.837
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	10.265	9.348	7.742	7.396	7.285	7.510	7.277	6.774	6.184

<b>CERTOLIZUMAB</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	-	-	-	-	-	-	7	7	7
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	-	-	-	-	-	-	4,96	4,75	5,33
GASTO ANUAL SPA	-	-	-	-	-	-	47159	41.278	49.403
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	-	-	-	-	-	-	9.508	8.690	9.269

<b>GOLIMUMAB</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	0	6	13	20	40	37	39	52	54
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	0	0,75	7,83	10,35	27,28	35,27	33,79	60,26	48,54
GASTO ANUAL SPA	0	0	66.411	100.590	271.933	331.122	287.653	429.922	399.045
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	0	0	8.482	9.719	9.968	9.388	8.513	7.134	8.221

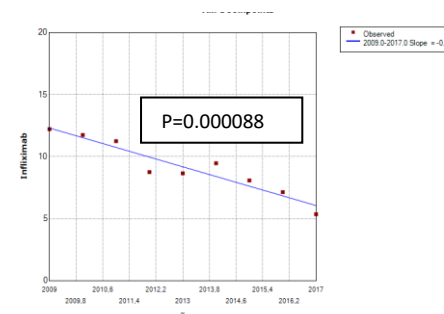
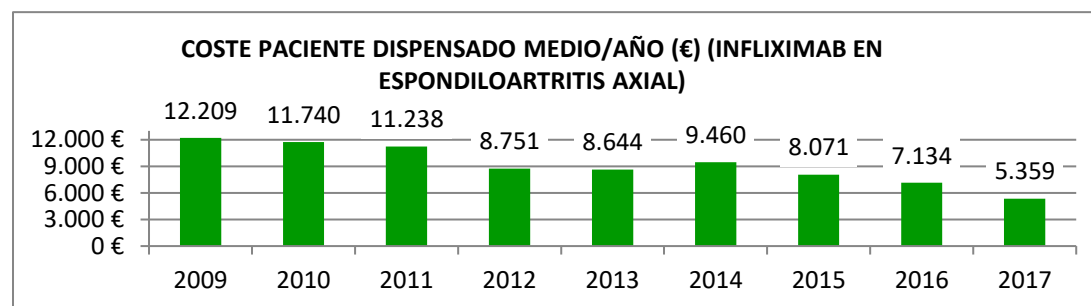
**Tabla 13: Evolución del paciente dispensado medio, gasto anual y coste del paciente dispensado medio anual por principio activo en espondiloartritis (continuación).**

<b>INFLIXIMAB</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	56	57	65	64	64	56	59	65	63
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	48,05	47,20	45,29	53,00	49,46	47,44	57,69	60,26	56,11
GASTO ANUAL SPA	586.642	554.107	508.955	463.827	427.517	448.796	465.612	429.922	300.692
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	12.209	11.740	11.238	8.751	8.644	9.460	8.071	7.134	5.359

<b>SECUKINUMAB</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	-	-	-	-	-	-	-	5	16
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	-	-	-	-	-	-	-	2,30	10,33
GASTO ANUAL SPA	-	-	-	-	-	-	-	15.344	69.305
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	-	-	-	-	-	-	-	6.671	6.709

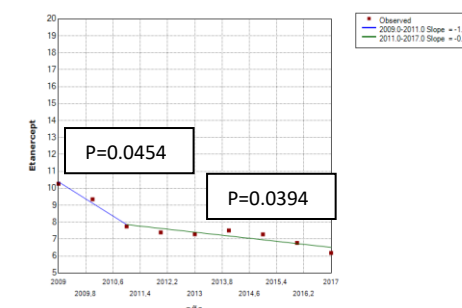
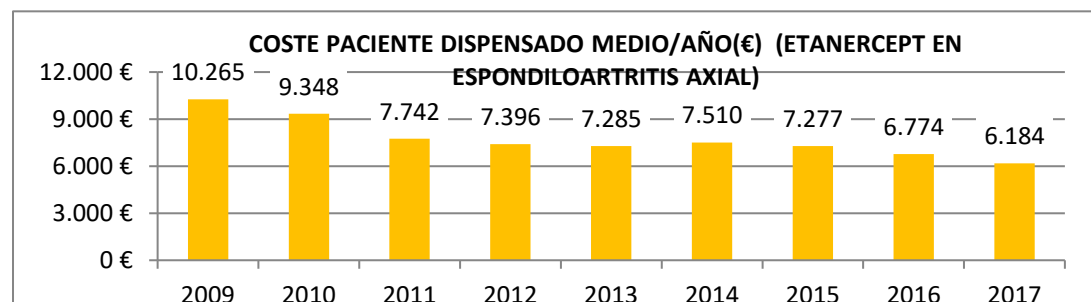
A continuación se muestran las Figuras en las que se representan la evolución a largo del estudio del coste del paciente dispensado medio anual, así como los gráficos de tendencia de cada uno de los principios activos en SPA.

**Figura 35: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con infliximab en espondiloartritis axial y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.**



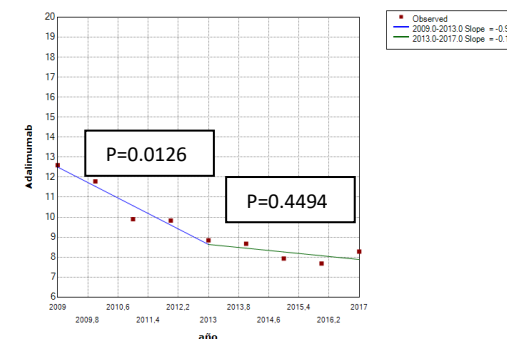
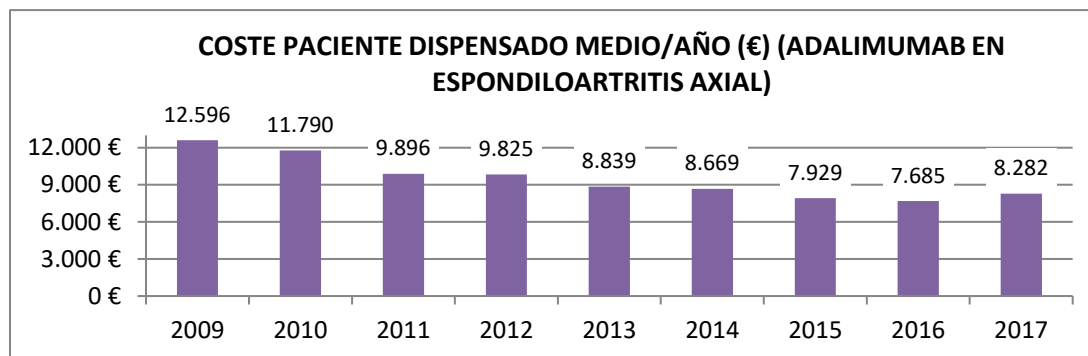
Evolución del coste del paciente dispensado medio de IFX en SPA disminuyó un 56,11% de 2009 a 2017. Dicha disminución de 2009 hasta 2017 fue estadísticamente significativo ( $p=0,000088$ ).

**Figura 36: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con etanercept en espondiloartritis axial y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.**



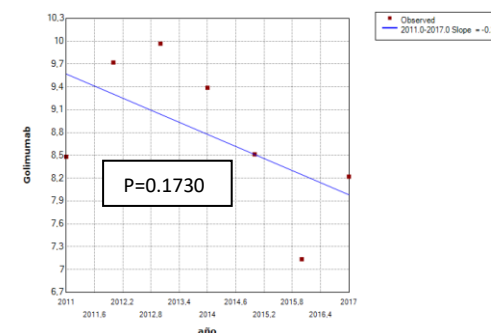
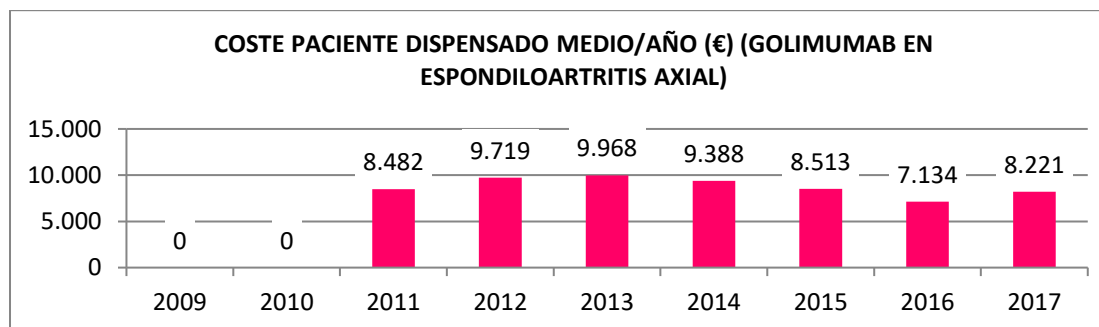
Evolución del coste del paciente dispensado medio de ETA en SPA disminuyó un 39,76% de 2009 a 2017. Dicha disminución hasta 2011 fue estadísticamente significativo ( $p=0,045$ ). El descenso desde 2011 hasta 2017 también lo fue ( $p=0,394$ ).

**Figura 37: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con adalimumab en espondiloartritis axial y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.**



Evolución del coste del paciente dispensado medio de ADA en SPA disminuyó un 34,25% de 2009 a 2017. Dicha disminución de 2009 hasta 2013 fue estadísticamente significativo ( $p=0,0126$ ). El descenso desde 2013 hasta 2017 no lo fue ( $p=0,4494$ ).

**Figura 38: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con golimumab en espondiloartritis axial y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.**



La disminución del coste anual por paciente dispensado medio en tratamiento con GOL de 2011 hasta 2017 no fue estadísticamente significativo ( $p=0,1730$ ).



### **5.3.3 Evolución del gasto anual por principio activo en artritis psoriásica, número de paciente dispensado medio y coste paciente**

La evolución de estas variables a lo largo del estudio en APs se muestra en la Tabla 14.

En todos los principios activos en dicha patología (ADA, ETN, GOL, CTZ y SEC) se observa un incremento en el número de paciente dispensado medio por principio activo, excepto en IFX donde esta variable se mantiene. De forma paralela, al incrementarse el número de paciente dispensado medio en cada principio activo, el gasto anual por medicamento aumenta para ADA, GOL, CTZ y SEC y disminuye para IFX y para ETN hasta 2012 y disminuye en 2013 para mantenerse hasta 2017, (Tabla 14).

Sin embargo, el coste del paciente dispensado medio a lo largo del periodo de estudio descendiente para IFX, ADA, ETN y GOL, se mantiene para SEC y se incrementa para CTZ. El descenso en el coste por paciente dispensado medio es muy pronunciado en los principios activos IFX, ETN y ADA. El coste por paciente dispensado medio de IFX disminuyó de 12.140€ en 2009 a 5.267€ en 2017, tal como se muestra en la Figura 39. Para ETN disminuyó de 11.338€ en 2009, a 5.666€ en 2017 (Figura 40) y para ADA descendió de 12.602€ en 2017 a 8.525€, (Figura 41).

Al analizar la evolución del coste anual por paciente dispensado medio con los gráficos de tendencia en APs se observa que en el caso de IFX y ETA la disminución de 2009 a 2017 y GOL desde 2011 a 2017 fueron estadísticamente significativa (Figura 39, Figura 40, y Figura 42, respectivamente), mientras que con ADA la disminución de muestra tendencia estadísticamente significativa hasta 2015 y un incremento del coste anual por paciente dispensado hasta 2017 estadísticamente no significativo (Figura 41). El incremento del coste anual por paciente dispensado medio de CTZ no fue estadísticamente significativo (Figura 43).

**Tabla 14: Evolución del número de paciente dispensado medio, gasto anual y coste del paciente dispensado medio anual por principio activo en artritis psoriásica.**

### ARTRITIS PSORIÁSICA

<b>ADALIMUMAB</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	11	14	19	16	19	15	15	11	22
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	4,33	8,00	11,08	11,08	11,91	11,50	12,42	12,61	17,58
GASTO ANUAL AR PSO	54.567	95.276	120.305	116.085	106.696	98.643	98.750	102.954	149.870
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	12.602	11.910	10.858	10.477	8.959	8.578	7.951	8.164	8.525

<b>ETANERCEPT</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	21	26	25	32	32	29	29	18	36
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	14,00	17,28	20,41	23,71	22,97	23,08	24,08	25,94	28,48
GASTO ANUAL AR PSO	158.727	181.860	190.264	191.252	153.355	152.582	144.800	145.694	161.365
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	11.338	10.524	9.322	8.066	6.676	6.611	6.013	5.617	5.666

<b>CERTOLIZUMAB</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	-	-	-	-	-	-	1	2	3
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	-	-	-	-	-	-	0.63	1,08	1,02
GASTO ANUAL AR PSO	-	-	-	-	-	-	6.265	10.185	11.644
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	-	-	-	-	-	-	9.944	9.431	11.416

<b>GOLIMUMAB</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	-	-	5	10	8	8	8	11	14
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	-	-	1,66	3,00	6,50	7,08	7,08	11,60	11,22
GASTO ANUAL AR PSO	-	-	15.585	29.880	67.746	58.857	56.281	91.428	89.711
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	-	-	9.389	9.960	10.422	8.313	7.949	7.882	7.996

**Tabla 14: Evolución del paciente dispensado medio, gasto anual y coste del paciente dispensado medio anual por principio activo en artritis psoriásica (continuación).**

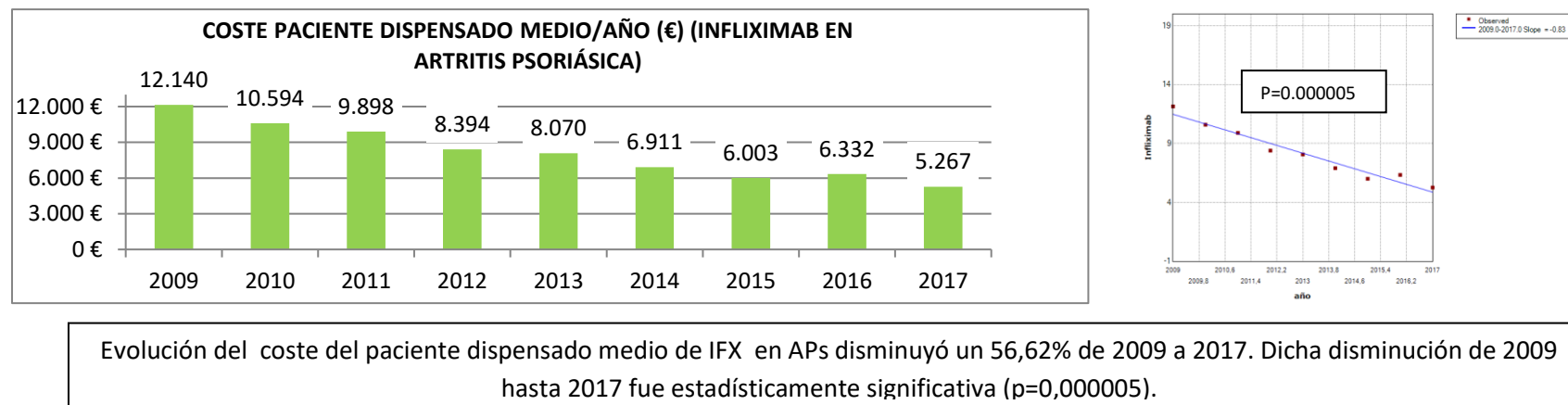
<b>INFLIXIMAB</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	17	17	19	19	18	14	13	10	15
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	14,84	14,00	13,95	14,58	13,62	13,48	14,48	15,04	12,56
GASTO ANUAL AR PSO	180.163	148.313	138.073	122.389	109.914	93.160	86.922	95.229	66.150
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	12.140	10.594	9.898	8.394	8.070	6.911	6.003	6.332	5.267

<b>SECUKINUMAB</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	-	-	-	-	-	-	-	3	19
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	-	-	-	-	-	-	-	1,20	10,10
GASTO ANUAL AR PSO	-	-	-	-	-	-	-	13.071	110.921
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	-	-	-	-	-	-	-	10.893	10.982

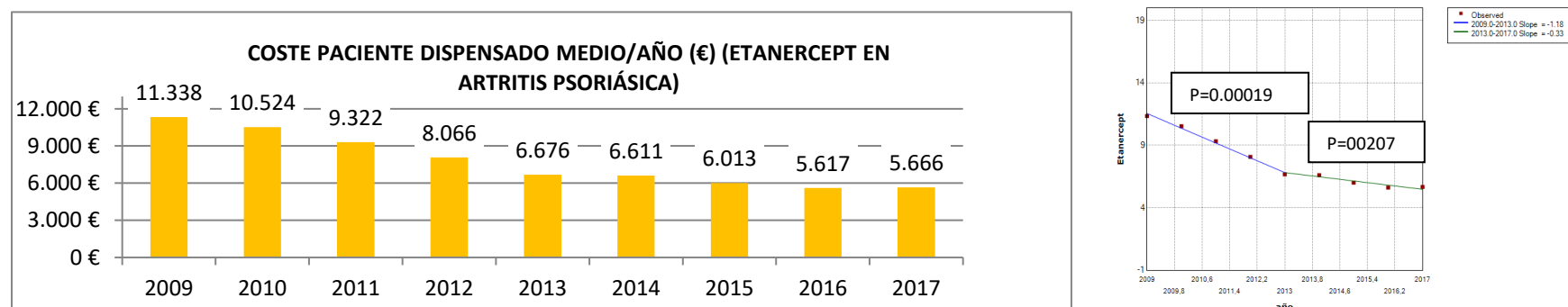
<b>USTEKINUMAB</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Nº PACIENTE ABSOLUTO	-	-	-	-	-	-	-	1	2
Nº PAC DISPENSADO MEDIO	-	-	-	-	-	-	-	0,79	0,41
GASTO ANUAL AR PSO	-	-	-	-	-	-	-	7.898	7.073
COSTE PAC DISP MEDIO/AÑO	-	-	-	-	-	-	-	9.997	17.251

A continuación se muestran las Figuras en las que se representan la evolución a largo del estudio del coste del paciente dispensado medio anual, así como los gráficos de tendencia de cada uno de los principios activos en APs

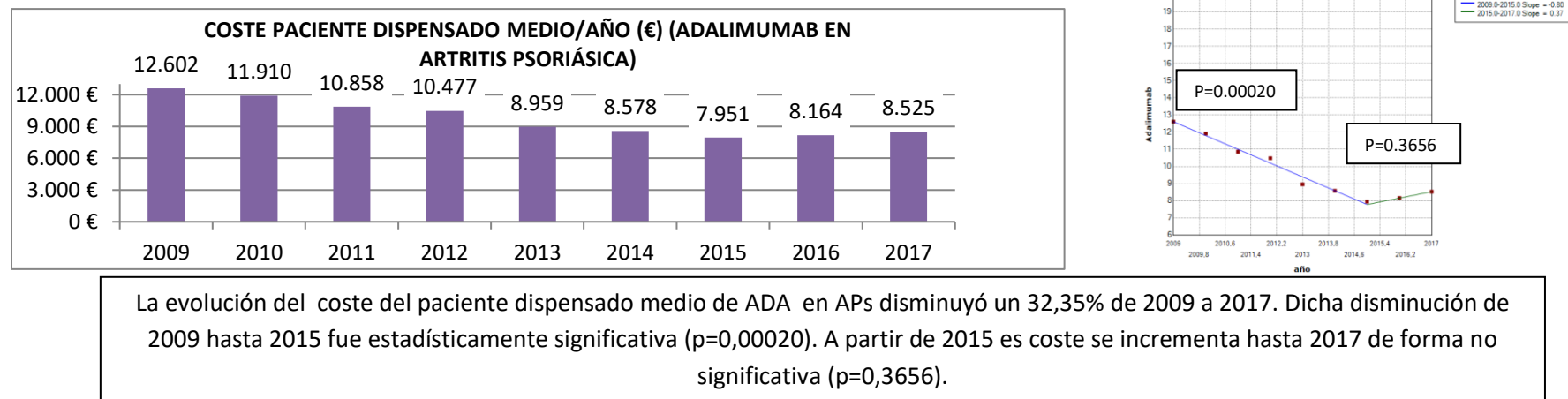
**Figura 39: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con infliximab en artritis psoriásica y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.**



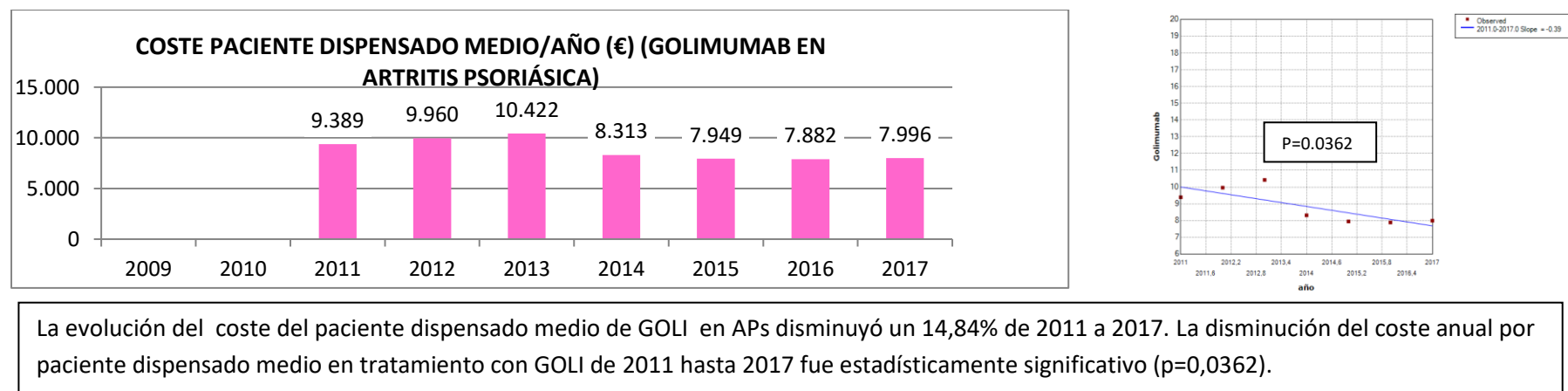
**Figura 40: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con etanercept en artritis psoriásica y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.**



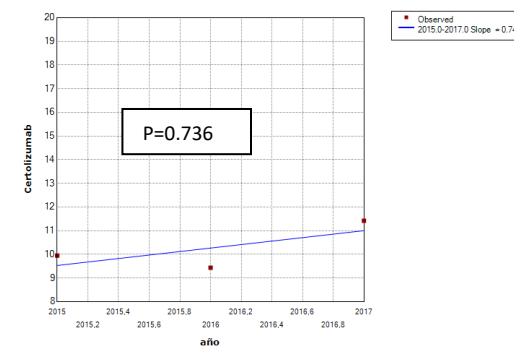
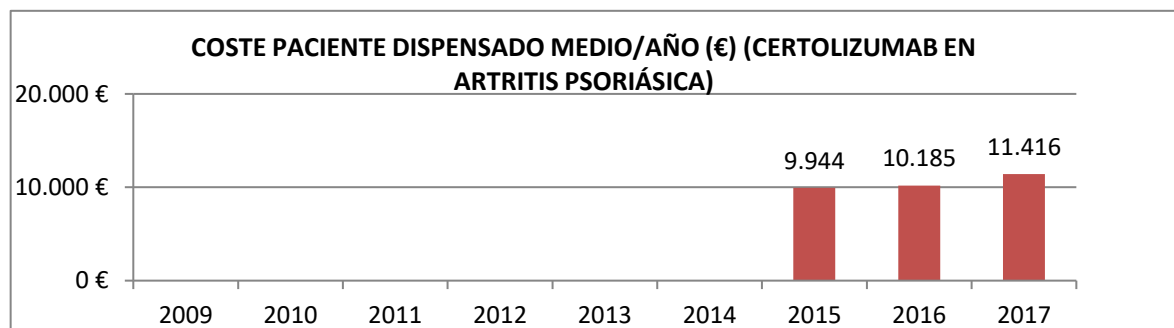
**Figura 41: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con adalimumab en artritis psoriásica y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.**



**Figura 42: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con golimumab en artritis psoriásica y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.**



**Figura 43: Evolución del coste del paciente dispensado medio anual con certolizumab en artritis psoriásica y gráfico de tendencia en el coste anual por paciente medio.**



La evolución del coste del paciente dispensado medio de CTZ en APs aumentó un 14,80% de 2015 a 2017. El incremento del coste anual por paciente dispensado medio en tratamiento con CTZ de 2015 hasta 2017 no fue estadísticamente significativo ( $p=0,736$ ).

## 5.4 FACTORES QUE HAN INFLUÍDO EN LA EVOLUCIÓN DE LOS COSTES

### 5.4.1 Cálculo anual del ahorro en adquisiciones por principio activo en cada patología de 2009 a 2017

- **ADALIMUMAB (Ver Tabla 15):**

El ahorro de ADA en base a las unidades de medicamento adquiridas anualmente, bien en euros, bien en el equivalente al porcentaje de unidades adquiridas, aumentan considerablemente desde de 2010 a 2011 (183.172 € a 374.030 €, respectivamente) y a partir de este año se mantiene en el tiempo hasta 2017 (360.828 €), (sólo aumenta puntualmente en 2016 a 531.078€). En relación al número de unidades bonificadas, aparecen a partir de 2011 (314 unidades) y siempre se mantuvieron presentes hasta el final del estudio, destacando un repunte en 2016 con 606 unidades bonificadas. El coste original ponderado por unidad (jeringa y pluma) se mantuvo hasta 2012 en 534,32€, y a partir de 2013 fue disminuyendo gradualmente hasta 480,54€ en 2017. Sin embargo se observa que el laboratorio (PVL) mantiene el precio de medicamento hasta 2014 inclusive, y es a partir de 2015 donde se observa un descenso gradual, y aunque cabría esperar que el coste original de la unidad (PVL+ 4% IVA) y el PVL fueran paralelos y equivalentes, las diferencias se deben que a finales de 2014 el precio de la pluma respecto al precio de la jeringa eran diferentes (de ahí el cálculo ponderado). Como consecuencia el coste real por medicamento desciende gradualmente desde 2009 (524,65€/unidad) hasta 2017 (425,47€/unidad), con un descenso mayor y puntual en 2016 (407,55€/unidad) debido al incremento en unidades bonificadas descrito anteriormente.

En AR existió un descenso en el consumo de unidades a lo largo del periodo de estudio (1.489 unidades de consumidas en 2009 frente a 508 unidades en 2017; el mayor ahorro en adquisiciones se obtuvo en 2011 con 87.209 € que descendieron hasta 27.326 € en 2017.

En SPA se duplicó el consumo de unidades de 2009 a 2010 (484 unidades a 795, respectivamente), pero a partir de 2011 se mantuvo el consumo a lo largo del periodo de

estudio (844 unidades en 2011 y 831 unidades en 2016 con un repunte en 2017 de 1.003 unidades consumidas), y como las bonificaciones, en general, siempre estuvieron presentes, por tanto el ahorro ponderado en adquisiciones por año fue similar desde 2011 (58.416 € en 2011 a 53.952 € en 2017).

En APs existió un ascenso gradual en el consumo de unidades a lo largo del periodo de estudio (104 unidades de consumidas en 2009 frente a 374 unidades en 2017, y un incremento paralelo del ahorro en adquisiciones de 84 € en 2009 a 20.118 € en 2017).



Tabla 15: Coste total ahorrado en adquisiciones de adalimumab y distribución del ahorro y unidades consumidas por patología en cada año.

<b>ADALIMUMAB</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
<b>AHORRO ADQUISICIONES(€)</b>	3.161 €	183.172 €	374.030 €	301.885 €	306.498 €	322.854 €	305.937 €	531.078 €	360.828 €
<b>% AHORRO (U adquiridas)</b>	0,2%	6,7%	12,8%	11,1%	11,5%	12,1%	11,6%	16,7%	11,5%
<b>UNIDADES ADQUIRIDAS (U)</b>	3942	5191	5454	5108	4968	4998	5166	6476	6552
<b>UNIDADES CONSUMIDAS (U)</b>	3928	5123	5404	5054	4861	4835	5595	6293	6708
<b>BONIFICACIONES (U)</b>	0	0	314	200	202	128	166	606	282
<b>DISTRIBUCIÓN DE U CONSUMIDAS POR PATOLOGÍA</b>									
<b>AR</b>	1489	1438	1260	1023	635	501	487	551	508
<b>SPA</b>	484	795	844	836	769	797	794	831	1003
<b>APs</b>	104	192	266	247	227	223	231	244	374
<b>DISTRIBUCIÓN EN % DE LAS U CONSUMIDAS POR PATOLOGÍA</b>									
<b>AR</b>	37,91%	28,07%	23,32%	20,24%	13,06%	10,36%	8,70%	8,76%	7,57%
<b>SPA</b>	12,32%	15,52%	15,62%	16,54%	15,82%	16,48%	14,19%	13,21%	14,95%
<b>APs</b>	2,65%	3,75%	4,92%	4,89%	4,67%	4,61%	4,13%	3,88%	5,58%
<b>DISTRIBUCIÓN EN % DEL AHORRO POR PATOLOGÍA</b>									
<b>AR</b>	0,08%	1,88%	2,98%	2,25%	1,50%	1,25%	1,01%	1,46%	0,87%
<b>SPA</b>	0,02%	1,04%	2,00%	1,84%	1,82%	1,99%	1,65%	2,21%	1,72%
<b>APs</b>	0,01%	0,25%	0,63%	0,54%	0,54%	0,56%	0,48%	0,65%	0,64%
<b>DISTRIBUCIÓN AHORRO (€) POR PATOLOGÍA</b>									
<b>AR</b>	1.198 €	51.415 €	87.209 €	61.100 €	40.038 €	33.454 €	26.629 €	46.500 €	27.326 €
<b>SPA</b>	389 €	28.425 €	58.416 €	49.931 €	48.487 €	53.219 €	43.416 €	70.130 €	53.952 €
<b>APs</b>	84 €	6.865 €	18.411 €	14.752 €	14.313 €	14.891 €	12.631 €	20.592 €	20.118 €
<b>PVL (U)</b>	514,15€ y 524,65€	514,15€ y 504,47€	514,15 €	514,15 €	514,15 €	514,15 €	514,15€ y 447,24€	471,41 €	471,41y 459,63€
<b>COSTE ORIGINAL (U)</b>	526,16 €	530,29 €	534,71 €	534,32 €	515,33 €	519,31 €	502,98 €	490,27 €	480,54 €
<b>COSTE REAL (U)</b>	524,65 €	494,82 €	466,13 €	475,22 €	472,73 €	469,56 €	451,20 €	407,55 €	425,47 €

(U): Unidades de medicamento adquiridas; AR: Artritis reumatoide. SPA: Espondiloartritis; APs: Artritis psoriásica; PVL: Precio de venta del laboratorio

Coste original ponderado (unidades adquiridas con unidades bonificadas): PVL+ 4%IVA sin 7,5% de descuento oficial de 7,5%

Coste real: PVL+ 4%IVA con el 7,5% de descuento oficial , acuerdos Marco y con las bonificaciones (lo que se paga al laboratorio).

- **INFLIXIMAB (Ver tabla 16)**

El ahorro de IFX en base a las unidades de medicamento adquiridas anualmente, bien en euros, aumentó gradualmente de 3.313€ en 2009 hasta 391.423€ en 2013, y posteriormente hubo fluctuaciones en años alternos relacionadas con los descuentos en dicho medicamento y con las unidades de medicamento bonificadas alcanzando 746.340€ en 2017. Dichas bonificaciones aparecieron a partir de 2011 y estuvieron presentes anualmente hasta el final del estudio, excepto en 2014, y descienden considerablemente de 2015 a 2017. Estos cambios son extrapolables a las tres patologías a estudio, ya que el ahorro ponderado en euros es dependiente de ambos factores mencionados y en las unidades de medicamentos consumidas anualmente.

El coste original ponderado por mg de medicamento se mantuvo en 5.57 €/mg hasta 2014 y a partir de finales de 2015 disminuyó gradualmente, y los dos últimos años del estudio se mantuvo estable (4,18 €/mg) ya con presencia de las dos moléculas presentes en el servicio de farmacia: IFX de referencia y biosimilar. Paralelamente se observó la misma evolución en relación PVL. Sin embargo, el coste real por mg de medicamento descendió gradualmente desde 2009 (5,56 €/mg) a 2017 (2,89 €/mg) debido, al incremento en unidades bonificadas descrito anteriormente y la reducción de precio a partir de 2015 por la introducción de IFX biosimilar.

En AR existió un descenso en el consumo de unidades a lo largo del periodo de estudio (1.131 viales consumidos en 2009 frente a 323 viales en 2017. La cantidad ahorrada en 2009 ascendía a 935 €, y dichas cantidades fueron incrementándose anualmente hasta 43.842 € en 2017.

En SPA, el consumo de unidades de medicamento se mantuvo en torno a las 1.000 unidades cada año, por lo que el ahorro en euros en adquisiciones por año se vieron afectados en mayor medida por las bonificaciones anuales y por la bajada de precios tras la introducción de biosimilares. Así en 2009 la cantidad ahorrada ascendía a 872€, y dichas cantidades fueron incrementándose hasta 119.174€ en 2017.

En APs existe un descenso gradual en el consumo de unidades a lo largo del periodo de estudio (324 unidades de consumidas en 2009 frente a 215 unidades en 2017). Y como en AR y SPA, el ahorro en euros aumenta gradualmente de 268€ en 2009 hasta 2012 (21.482€), y posteriormente hay fluctuaciones en años alternos hasta 2017 donde se alcanzaron ahorros en adquisiciones de 24.207€.

Tabla 16: Coste total ahorrado en adquisiciones de infliximab y distribución del ahorro y unidades consumidas por patología en cada año.

	INFLIXIMAB REFERENCIA						INFLIXIMAB (REFERENCIA+BIOSIMILAR)		
INFLIXIMAB	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
AHORRO ADQUISICIONES(€)	3.313 €	114.842 €	269.141 €	413.595 €	391.423 €	340.626 €	561.199 €	286.529 €	746.340 €
% AHORRO (U adquiridas)	0,1%	4,8%	10,0%	13,4%	15,1%	12,7%	19,6%	11,7%	30,9%
UNIDADES ADQUIRIDAS (U)	4310	4330	4841	5535	4641	4800	5118	5960	5777
UNIDADES CONSUMIDAS (U)	4008	4246	4599	4871	4681	4323	5280	5761	5667
BONIFICACIONES (U)	0	0	65	112	134	0	118	84	34
DISTRIBUCIÓN DE U CONSUMIDAS POR PATOLOGÍA									
AR	1131	821	561	390	262	265	109	271	323
SPA	1055	1040	1011	958	902	959	1126	1166	999
APs	324	279	273	253	230	201	224	251	215
DISTRIBUCIÓN EN % DE LAS U CONSUMIDAS POR PATOLOGÍA									
AR	28,22%	19,34%	12,20%	8,01%	5,60%	6,13%	2,06%	4,70%	5,70%
SPA	26,32%	24,49%	21,98%	19,67%	19,27%	22,18%	21,33%	20,24%	17,63%
APs	8,08%	6,57%	5,94%	5,19%	4,91%	4,65%	4,24%	4,36%	3,79%
DISTRIBUCIÓN EN % DEL AHORRO POR PATOLOGÍA									
AR	0,03%	0,93%	1,21%	1,07%	0,85%	0,78%	1,23%	0,55%	1,76%
SPA	0,03%	1,18%	2,19%	2,64%	2,91%	2,82%	4,19%	2,37%	5,45%
APs	0,01%	0,32%	0,59%	0,70%	0,74%	0,59%	0,83%	0,51%	1,17%
DISTRIBUCIÓN AHORRO (€) POR PATOLOGÍA									
AR	935 €	22.206 €	32.831 €	33.115 €	21.908 €	20.880 €	35.927 €	18.502 €	43.842 €
SPA	872 €	28.129 €	59.165 €	81.343 €	75.425 €	75.563 €	118.809 €	52.430 €	119.174 €
APs	268 €	7.546 €	15.976 €	21.482 €	19.232 €	15.838 €	23.253 €	8.552 €	24.207 €
PVL (mg)	5,56 €	5,36 €	5,36 €	5,36 €	5,36 €	5,36 €	5,36€ y 4,02€	4,02 €	4,02 €
COSTE ORIGINAL (mg)	5,57 €	5,57 €	5,57 €	5,57 €	5,74 €	5,57 €	5,26 €	4,18 €	4,18 €
COSTE REAL (mg)	5,56 €	5,31 €	5,02 €	4,83 €	4,87 €	4,86 €	4,23 €	3,70 €	2,89 €

AR: Artritis reumatoide. SPA: Espondiloartritis; APs: Artritis psoriásica; PVL: Precio de venta del laboratorio

Coste original ponderado(unidades adquiridas y unidades bonificadas): PVL+ 4%IVA sin 7,5% de descuento oficial

Coste real: PVL+ 4%IVA con el 7,5% de descuento oficial, acuerdos Marco y con las bonificaciones (lo que se paga al laboratorio)

- **ETANERCEPT (Ver tabla 17)**

El ahorro de ETA en base a las unidades de medicamento adquiridas anualmente aumentó gradualmente a lo largo de los años de estudio de 37.680€ a 297.629€ de 2009 a 2017, respectivamente. Las bonificaciones aparecieron a partir de finales de 2015 y se mantuvieron hasta el final del estudio.

El coste original por mg de medicamento se mantiene prácticamente constante en 4.93 €/mg hasta 2014, a partir del cual descendió hasta el valor ponderado de 4,28€ en 2017, propiciada por las bonificaciones y la introducción del biosimilar de ETA. Paralelamente se observa la misma evolución en relación PVL. Sin embargo el coste real por mg de medicamento descendió desde 2009 (4,85 €/mg) hasta 3,61 € en 2017, influido por la bajada de los precios de los medicamentos, bonificaciones e introducción del biosimilar de ETA en 2017.

En AR existió un descenso en el consumo de mg de medicamento a lo largo del periodo de estudio (165.425 mg consumidos en 2009 frente a 122.960€ en 2012 donde se produjo un punto de inflexión incrementándose el consumo a 160.750€ en 2017. La cantidad ahorrada en 2009 ascendía a 15.061 €, y dichas cantidades fueron incrementándose anualmente hasta 104.404€ en 2017.

En SPA, el consumo de unidades de medicamento se mantuvo en torno a los 70.000-80.000mg cada año, por lo que el ahorro en euros en adquisiciones por año se afectaron en mayor medida por las ofertas, y las bonificaciones anuales los últimos años del estudio y bajada de precios tras la introducción de biosimilares en 2017. Así en 2009 la cantidad ahorrada ascendía a 7.013 €, y dichas cantidades fueron incrementándose hasta 43.564€ en 2017.

En APs existió un aumento gradual en el consumo de unidades a lo largo del periodo de estudio (32.500mg en 2009 frente a 46.400mg en 2017), con ahorros en adquisiciones que aumentaron de 2.959€ a 30.139€ en 2017.

Tabla 17: Coste total ahorrado en adquisiciones de etanercept y distribución del ahorro y unidades consumidas por patología en cada año.

	ETANERCEPT REFERENCIA								REFER+BIOSIM
ETANERCEPT	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
AHORRO ADQUISICIONES(€)	37.680 €	152.295 €	202.444 €	240.499 €	209.525 €	228.183 €	262.751 €	260.054 €	297.629 €
% AHORRO (mg adquiridos)	1,50%	6,10%	8,80%	10,30%	10,30%	10,60%	12,60%	12,40%	15,5%
UNIDADES ADQUIRIDAS (mg)	513.700	504.600	467.500	475.200	414.000	436.700	436.000	475.500	451.120
UNIDADES CONSUMIDAS (mg)	413.875	406.872	375.525	464.750	419.450	434.375	437.545	458.885	458.255
BONIFICACIONES (mg)	0	0	0	0	0	0	2.400	23.500	26.600
DISTRIBUCIÓN DE mg CONSUMIDOS POR PATOLOGÍA									
AR	165.425	160.050	146.925	143.075	122.960	128.700	132.775	141.500	160.750
SPA	77.025	80.950	69.150	76.800	75.300	77.550	80.225	78.600	67.075
APs	32.500	39.200	42.300	40.875	34.600	35.250	34.575	37.900	46.400
DISTRIBUCIÓN EN % DE LOS mg CONSUMIDOS POR PATOLOGÍA									
AR	39,97%	39,34%	39,13%	30,79%	29,31%	29,63%	30,35%	30,84%	35,08%
SPA	18,61%	19,90%	18,41%	16,53%	17,95%	17,85%	18,34%	17,13%	14,63%
APs	7,85%	9,63%	11,26%	8,80%	8,25%	8,12%	7,90%	8,26%	10,12%
DISTRIBUCIÓN EN % DEL AHORRO POR PATOLOGÍA									
AR	0,60%	2,41%	3,44%	3,17%	3,02%	3,14%	3,82%	3,82%	5,45%
SPA	0,28%	1,22%	1,62%	1,70%	1,85%	1,89%	2,31%	2,12%	2,27%
APs	0,12%	0,59%	0,99%	0,91%	0,85%	0,86%	1,00%	1,02%	1,57%
DISTRIBUCIÓN AHORRO (€) POR PATOLOGÍA									
AR	15.061 €	59.908 €	79.207 €	74.039 €	61.421 €	67.608 €	79.733 €	80.189 €	104.404 €
SPA	7.013 €	30.300 €	37.278 €	39.742 €	37.614 €	40.738 €	48.176 €	44.543 €	43.564 €
APs	2.959 €	14.673 €	22.804 €	21.152 €	17.284 €	18.517 €	20.763 €	21.478 €	30.136 €
PVL (mg)	4,73 €	4,73 €	4,73 €	4,73 €	4,73 €	4,73 €	4,73 €	4,23 €	4,23 € y 3,38 €
COSTE ORIGINAL (mg)	4,93 €	4,93 €	4,88 €	4,93 €	4,93 €	4,93 €	4,67 €	4,39 €	4,28 €
COSTE REAL (mg)	4,85 €	4,61 €	4,49 €	4,42 €	4,41 €	4,40 €	4,17 €	3,85 €	3,61 €

AR: Artritis reumatoide. SPA: Espondiloartritis; APs: Artritis psoriásica; PVL: Precio de venta del laboratorio; (mg): miligramos de medicamento ; REFER+ BIOSIM: etanercept referencia +biosimilar

Coste original ponderado (unidades adquiridas y unidades bonificadas): PVL+ 4%IVA sin 7,5% de descuento oficial de 7,5%, sin bonificaciones);

Coste real: PVL+ 4%IVA con el 7,5% de descuento oficial, acuerdos Marco y con las bonificaciones (lo que se paga al laboratorio)

- **CERTOLIZUMAB (Ver Tabla 18)**

CTZ, a diferencia de los anti-TNF comentados previamente, se introdujo como tratamiento para la AR a finales de 2010, por lo que apenas hubo consumo en este año. Se destaca el elevado valor del ahorro en base a las unidades de medicamento adquiridas, así en 2011 se ahorró 13.064€, el equivalente al 22.9% en unidades adquiridas (viales), que se incrementaron levemente hasta el 25.5% en 2014 (92.400 €) y a partir de 2015 descendieron hasta 17.8%. Las bonificaciones (40 unidades) aparecieron exclusivamente en 2015 consecuencia de un “Acuerdo de riesgo compartido”. Finalmente, en 2017 se alcanzaron 88.822€ ahorrados en adquisiciones.

El coste original por mg de medicamento se mantuvo constante en 492,96 €/vial hasta 2013, a partir del cual descendió hasta 442€/vial en 2017. Paralelamente se observa la misma evolución en relación PVL. El coste real por mg de medicamento descendió levemente desde 2011 (379,88€/vial) hasta 2017 (363,26€/vial).

En AR las unidades de medicamento (viales) consumidos a lo largo del estudio se incrementaron de 14 viales consumidos a finales de 2010 a 929 viales en 2017. La cantidad ahorrada en 2009 ascendió a 13.064 €, y dichas cantidades fueron incrementándose anualmente hasta 73.741€ en 2017.

A partir de 2014 y 2015, CTZ comenzó a utilizarse en SPA y APs, respectivamente por la ampliación de indicación de tratamiento en dichas patologías (132). Así en ambas patologías debido al bajo consumo de unidades (viales) los ahorros en adquisiciones ascendieron a las cantidades de 10.795€ y 2.540€ en 2017 en SPA y APs, respectivamente.

**Tabla 18: Coste total ahorrado en adquisiciones de certolizumab y distribución del ahorro y unidades consumidas por patología en cada año.**

<b>CERTOLIZUMAB</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
<b>AHORRO ADQUISICIONES(€)</b>		13.064 €	25.783 €	61.679 €	72.288 €	92.400 €	87.027 €	77.025 €	88.822 €
<b>% AHORRO (U adquiridas)</b>		32,3%	22,9%	24,6%	26,0%	25,5%	21,0%	17,7%	17,8%
<b>UNIDADES ADQUIRIDAS (U)</b>		82	228	508	564	740	938	984	1128
<b>UNIDADES CONSUMIDAS (U)</b>		14	272	510	564	734	933	969	1119
<b>BONIFICACIONES (U)</b>		10	0	0	0	0	40	0	0
<b>DISTRIBUCIÓN DE U CONSUMIDAS POR PATOLOGÍA</b>									
<b>AR</b>		14	240	462	490	552	701	777	929
<b>SPA</b>		0	0	0	0	16	136	114	136
<b>APs</b>		0	0	0	0	0	18	28	32
<b>DISTRIBUCIÓN EN % DE LAS U CONSUMIDAS POR PATOLOGÍA</b>									
<b>AR</b>		100,00%	88,24%	90,59%	86,88%	75,20%	75,13%	80,19%	83,02%
<b>SPA</b>		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	2,18%	14,58%	11,96%	12,15%
<b>APs</b>		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,93%	2,89%	2,86%
<b>DISTRIBUCIÓN EN % DEL AHORRO POR PATOLOGÍA</b>									
<b>AR</b>		32,30%	20,21%	22,28%	22,59%	19,18%	15,78%	14,19%	14,78%
<b>SPA</b>		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,56%	3,06%	2,08%	2,16%
<b>APs</b>		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,41%	0,51%	0,51%
<b>DISTRIBUCIÓN AHORRO (€) POR PATOLOGÍA</b>									
<b>AR</b>		13.064 €	22.742 €	55.874 €	62.803 €	69.489 €	65.387 €	61.769 €	73.741 €
<b>SPA</b>		0 €	0 €	0 €	0 €	2.014 €	12.686 €	9.212 €	10.795 €
<b>APs</b>		0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	1.679 €	2226 €	2.540 €
<b>PVL (U)</b>		474,00 €	474,00 €	474,00 €	474,00 €	474,00 €	425,00 €	425,00 €	425,00 €
<b>COSTE ORIGINAL(U)</b>		492,96 €	492,96 €	492,96 €	492,96 €	492,96 €	442,00 €	442,00 €	442,00 €
<b>COSTE REAL (U)</b>		333,63 €	379,88 €	371,54 €	364,79 €	364,79 €	349,22 €	363,72 €	363,26 €

(U): Unidades de medicamento adquiridas; AR: Artritis reumatoide. SPA: Espondiloartritis; APs: Artritis psoriásica; PVL: Precio de venta del laboratorio

Coste original (unidades adquiridas y unidades bonificadas): PVL+ 4%IVA sin 7,5% de descuento oficial de 7,5%

Coste real: PVL+ 4%IVA con el 7,5% de descuento oficial, acuerdos Marco y con las bonificaciones (lo que se paga al laboratorio)



- **GOLIMUMAB (Ver Tabla 19)**

Tanto GOLI, como CTZ, se introdujeron en el hospital a finales de 2010 (apenas hubo consumo en este año) a diferencia del resto de los anti-TNF, Se destaca el elevado valor del ahorro en base a las unidades de medicamento adquiridas, así en 2011 se ahorró 71.370€, el equivalente al 37.0% en unidades adquiridas (plumas), que fueron descendiendo anualmente hasta el 17.9% en 2017, pero como las bonificaciones en 2017 ascendieron a 43 plumas, en 2017 se alcanzaron 142.098€ ahorrados en adquisiciones.

El coste original por mg de medicamento se mantuvo prácticamente constante en 1.161,68 €/pluma hasta 2014, a partir del cual descendió hasta 921.63€/pluma en 2017. Paralelamente se observa la misma evolución en relación PVL. El coste real por mg de medicamento ascendió de 731.47€ en 2010 a 857,73€ en 2013, a partir del cual comienza a descender 756,97€/pluma en 2017.

En AR las unidades de medicamento consumidos a lo largo del estudio se incrementaron de 9 plumas consumidos a finales de 2010 a 127 en 2017. La cantidad ahorrada en 2010 de 10.455 € fue incrementándose anualmente hasta 20.119€ en 2017.

En SPA las unidades de medicamento consumidos a lo largo del estudio se incrementaron de 94 plumas consumidas en 2011 a 519 en 2017. La cantidad ahorrada en 2011 de 48.969 €, fue incrementándose anualmente hasta 142.488€ en 2014, a partir del cual desciende a 82.217€ en 2017.

En APs las unidades de medicamento consumidos a lo largo del estudio se incrementaron de 18 plumas consumidas en 2011 a 116 en 2017. La cantidad ahorrada en 2011 de 9.377 €, fue incrementándose anualmente hasta 26.693€ en 2014, a partir del cual desciende a 18.376€ en 2017.

**Tabla 19: Coste total ahorrado en adquisiciones de golimumab y distribución del ahorro y unidades consumidas por patología en cada año.**

<b>GOLIMUMAB</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
<b>AHORRO ADQUISICIONES(€)</b>		10.455 €	71.370 €	60.224 €	134.736 €	197.754 €	83.426 €	91.867 €	142.098 €
<b>% AHORRO (U adquiridas)</b>		100,0%	37,0%	30,3%	25,8%	30,2%	17,7%	13,7%	17,9%
<b>UNIDADES ADQUIRIDAS (U)</b>		9	166	171	451	533	487	726	863
<b>UNIDADES CONSUMIDAS (U)</b>		9	137	183	444	526	493	692	897
<b>BONIFICACIONES (U)</b>		0	50	14	0	13	7	0	43
<b>DISTRIBUCIÓN DE U CONSUMIDAS POR PATOLOGÍA</b>									
<b>AR</b>		9	25	12	21	39	47	107	127
<b>SPA</b>		0	94	123	317	379	349	436	519
<b>APs</b>		0	18	36	79	71	71	115	116
<b>DISTRIBUCIÓN EN % DE LAS U CONSUMIDAS POR PATOLOGÍA</b>									
<b>AR</b>		100,00%	18,25%	6,56%	4,73%	7,41%	9,53%	15,46%	14,16%
<b>SPA</b>		0,00%	68,61%	67,21%	71,40%	72,05%	70,79%	63,01%	57,86%
<b>APs</b>		0,00%	13,14%	19,67%	17,79%	13,50%	14,40%	16,62%	12,93%
<b>DISTRIBUCIÓN EN % DEL AHORRO POR PATOLOGÍA</b>									
<b>AR</b>		100,00%	6,75%	1,99%	1,22%	2,24%	1,69%	2,12%	2,53%
<b>SPA</b>		0,00%	25,39%	20,37%	18,42%	21,76%	12,53%	8,63%	10,36
<b>APs</b>		0,00%	4,86%	5,96%	4,59%	4,08%	2,55%	2,28%	2,31%
<b>DISTRIBUCIÓN AHORRO (€) POR PATOLOGÍA</b>									
<b>AR</b>		10.455 €	13.024 €	3.950 €	6.373 €	14.662 €	7.953 €	14.205 €	20.119 €
<b>SPA</b>		0 €	48.969 €	40.492 €	96.197 €	142.488 €	59.058 €	57.882 €	82.217 €
<b>APs</b>		0 €	9.377 €	11.851 €	23.973 €	26.693 €	12.015 €	15.267 €	18.376 €
<b>PVL (U)</b>		1.117,00 €	1.117,00 €	1.117,00 €	1.117,00 €	1.117,00 €	886,00 €	886,18 €	886,18 €
<b>COSTE ORIGINAL(U)</b>		1.161,68 €	1.133,42 €	1.161,68 €	1.156,46 €	1.161,68 €	965,99 €	921,62 €	921,63 €
<b>COSTE REAL (U)</b>		0,00 €	731,47 €	809,37 €	857,73 €	825,63 €	794,68 €	795,08 €	756,97 €

(U): Unidades de medicamento adquiridas; AR: Artritis reumatoide. SPA: Espondiloartritis; APs: Artritis psoriásica; PVL: Precio de venta del laboratorio

Coste original (unidades adquiridas y unidades bonificadas): PVL+ 4%IVA sin 7,5% de descuento oficial de 7,5%

Coste real: PVL+ 4%IVA con el 7,5% de descuento oficial, acuerdos Marco y con las bonificaciones (lo que se paga al laboratorio)

- **ABATACEPT (Ver Tabla 20)**

El ahorro en base a las unidades de medicamento adquiridas difiere según la vía de administración. Así ABA IV incrementó el ahorro en porcentaje de unidades adquiridas gradualmente desde el inicio del estudio hasta 2013 alcanzando un 16.40% de ahorro en unidades adquiridas (mg), equivalente a 22.331 y a partir de 2014 este porcentaje descendió manteniéndose hasta 2016 en el 7.5% (9.027€), y se incrementó en 2017 al 14.20% (18.736€). Las bonificaciones aparecieron exclusivamente entre 2011 y 2013.

ABA SC se introdujo en el hospital en 2014, con un 7,5% de ahorro en unidades adquiridas equivalente a 8.792€, que fue incrementándose hasta final del estudio hasta el 19,2% equivalente a 31.083€. Paralelamente, las bonificaciones se incrementaron a lo largo del tiempo, especialmente en 2016 y 2017 con 76 y 80 jeringas precargadas bonificadas, respectivamente.

El coste original por mg de ABA IV permaneció constante varios años en 1,39 €/mg hasta 1,37€/mg en 2017, y siempre inferior al coste original de ABA SC que permaneció constante desde su introducción en el hospital hasta 2017 en 1.75€/mg.

El coste real de ABA IV sufrió una disminución progresiva a lo largo del estudio de 1,39€/mg en 2009 a 1,17€/mg en 2017, al igual que ABA SC de 1,62€/mg en 2014 a 1,41€/mg en 2017 influido por las bonificaciones obtenidas los últimos años.

En AR, única indicación aprobada, las unidades consumidas de ABA IV (mg) fluctúan a lo largo del estudio, pero incrementándose globalmente de 58.250mg (233viales) en 2009 a 75.750 mg en 2017 (303viales). La cantidad ahorrada fue incrementándose anualmente de 1.567€ en 2010 hasta 14.979€ en 2017. En relación al ABA SC, se incrementó el consumo vertiginosamente de 60 jeringas precargadas en 2014 a 601 en 2017 y la cantidad ahorrada fue incrementándose de 984€ en 2014 hasta 25.486€ en 2017.

Tabla 20: Coste total ahorrado en adquisiciones de abatacept y distribución del ahorro y unidades consumidas por patología en cada año.

ABATACEPT						2014		2015		2016		2017	
	2009	2010	2011	2012	2013	IV(mg)	SC (unid)	IV(mg)	SC (unid)	IV(mg)	SC (unid)	IV(mg)	SC (unid)
AHORRO ADQUISICIONES (€)	0 €	1.567 €	7.861 €	22.331 €	9.399 €	8.792 €	984 €	10.238 €	9.640 €	9.027 €	27.504 €	18.736 €	31.083 €
% AHORRO (mg adquiridos)	0,00%	2,80%	7,50%	16,40%	11,40%	7,50%	7,50%	7,50%	10,00%	7,50%	19,4%	14,20%	19,2%
UNIDADES ADQUIRIDAS (mg)	55.000	40.000	75.250	97.500	58.500	82.210	60	98.000	440	88.000	648	96.500	740
UNIDADES CONSUMIDAS (mg)	5.250	39.250	70.250	85.250	62.000	79.000	66	96.500	429	86.250	638	94.750	733
BONIFICACIONES (mg)	0	0	4.500	4.500	2.500	0	0	0	12	0	76	0	80
<b>DISTRIBUCIÓN DE mg CONSUMIDOS POR PATOLOGÍA</b>													
AR	58.250	39.250	63.250	76.000	56.750	72.250	60	62.500	416	54.500	562	75.750	601
SPA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
APs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>DISTRIBUCIÓN EN % DE LOS mg CONSUMIDOS POR PATOLOGÍA</b>													
AR	97,49%	100,00%	90,04%	89,15%	91,53%	91,46%	100,00%	89,90%	100,00%	88,12%	100,00%	95,51%	100,00%
SPA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
APs	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>DISTRIBUCIÓN EN % DEL AHORRO POR PATOLOGÍA</b>													
AR	0,00%	2,80%	6,75%	14,62%	10,43%	6,85%	100,00%	4,86%	9,70%	4,74%	17,09%	11,35%	15,74%
SPA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
APs	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>DISTRIBUCIÓN AHORRO (€) POR PATOLOGÍA</b>													
AR	0 €	1.567 €	7.078 €	19.908 €	8.603 €	5.105 €	984 €	6.630 €	9.348 €	5.704 €	24.228 €	14.979 €	25.486 €
SPA	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
APs	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
PVL (mg)	1,34 €	1,34 €	1,34 €	1,34 €	1,34 €	1,34 €	1,68 €	1,34 €	1,68 €	1,33 €	1,68 €	1,32 €	1,68 €
COSTE ORIGINAL (mg)	1,39 €	1,39 €	1,39 €	1,46 €	1,46 €	1,39 €	1,75 €	1,39 €	1,75 €	1,29 €	1,75 €	1,37 €	1,75 €
COSTE REAL (mg)	1,39 €	1,35 €	1,29 €	1,22 €	1,28 €	1,28 €	1,62 €	1,29 €	1,57 €	1,26 €	1,41 €	1,17 €	1,41 €

AR: Artritis reumatoide. SPA: Espondiloartritis axial; APs: Artritis psoriásica; PVL: Precio de venta del laboratorio; (mg): miligramos de medicamento adquiridos

Coste original (unidades adquiridas y unidades bonificadas): PVL+ 4%IVA sin 7,5% de descuento oficial de 7,5%

Coste real: PVL+ 4%IVA con el 7,5% de descuento oficial, acuerdos Marco y con las bonificaciones (lo que se paga al laboratorio)

- **TOCILIZUMAB (Ver Tabla 21)**

El ahorro en base a las unidades de medicamento adquiridas difiere según la vía de administración. Así TCZ IV incrementó el ahorro en porcentaje de unidades adquiridas desde su introducción en el hospital en 2010 del 5,60% equivalente a 6.680€ hasta 2013 alcanzando un 21,20% equivalente a 73.108€ y a partir de 2014 este porcentaje descendió hasta 2017 al 17,30% (60.088€). No se obtuvieron bonificaciones para la vía IV. TCZ SC se introdujo en el hospital a final del 2015, con elevado ahorro en unidades adquiridas del 22,10% equivalente a 20.045€ y descendió hasta el 15,9% en 2017 equivalente a 49.436€. Se recibieron 72 jeringas precargadas bonificadas en 2016.

El coste original por mg de TCZ IV permaneció constante varios años en 1,81 €/mg hasta 2014 y a partir de 2015, bajó de precio (ver PVL) coincidiendo con la creación de TCZ SC, disminuyendo a 1.74 €/mg hasta 2017. El coste original de TCZ SC permaneció constante desde su introducción en el hospital hasta 2017 en 1.49€/mg, siempre inferior al coste del mg de TCZ IV.

El coste real de TCZ IV sufrió una disminución progresiva a lo largo del estudio de 1,71€/mg en 2010 a 1,43€/mg en 2017; sin embargo TCZ SC se incrementó de 1,17€/mg en 2016 a 1,26€/mg en 2017 ya que en 2017 no se recibieron bonificaciones.

En AR, única indicación aprobada, las unidades consumidas de TCZ IV (mg) se incrementaron considerablemente a lo largo del estudio de 27.000mg en 2009 a 110.760mg en 2017. La cantidad ahorrada fue incrementándose anualmente de 4.285€ en 2010 hasta 33.984€ en 2017. En relación a TCZ SC, se incrementó el consumo vertiginosamente de 368 jeringas precargadas en 2015 a 1.177 jeringas precargadas en 2017, y la cantidad ahorrada se incrementó de 20.049 € en 2015 hasta 47.191€ en 2017.

Tabla 21: Coste total ahorrado en adquisiciones de tocilizumab y distribución del ahorro y unidades consumidas por patología en cada año.

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015		2016		2017	
<b>TOCILIZUMAB</b>	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	SC (U)	IV	SC (U)	IV	SC (U)
<b>AHORRO ADQUISICIONES(€)</b>		6.680	13.971	28.766	73.108	74.536	54.698	20.045	51.188	46.757	60.088	49.436
<b>% AHORRO (mg adquiridos)</b>		5,60%	7,50%	9,30%	21,20%	20,90%	16,10%	22,10%	14,50%	21,3%	17,30%	15,9%
<b>UNIDADES ADQUIRIDAS (mg)</b>		65.250	102.640	170.320	189.800	196.280	184.840	376	180.280	908	194.440	1.276
<b>UNIDADES CONSUMIDAS (mg)</b>		42.400	103.720	164.200	176.040	206.120	181.200	368	179.560	895	195.560	1.233
<b>BONIFICACIONES (mg)//(U)</b>		0	0	0	0	0	0	8	0	72	0	0
<b>DISTRIBUCIÓN DE mg CONSUMIDOS POR PATOLOGÍA</b>												
<b>AR</b>		27.200	70.520	101.480	135.040	152.680	122.840	368	80.960	843	110.760	1.177
<b>SPA</b>		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>APs</b>		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>DISTRIBUCIÓN EN % DE LOS mg CONSUMIDOS POR PATOLOGÍA</b>												
<b>AR</b>		64,15%	67,99%	61,80%	76,71%	74,07%	67,79%	100,00%	45,09%	94,19%	56,64%	95,46%
<b>SPA</b>		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>APs</b>		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>DISTRIBUCIÓN EN % DEL AHORRO POR PATOLOGÍA</b>												
<b>AR</b>		3,59%	5,10%	5,75%	16,26%	15,48%	10,88%	22,10%	6,54%	20,06%	9,76%	15,18%
<b>SPA</b>		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>APs</b>		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>DISTRIBUCIÓN AHORRO (€) POR PATOLOGÍA</b>												
<b>AR</b>		4.285	9.498	17.778	56.081	55.211	37.081	20.049	23.080	44.040	33.984	47.191
<b>SPA</b>		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>APs</b>		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>PVL (mg)</b>		1,75 €	1,75 €	1,75 €	1,75 €	1,75 €	1,68 €	1,68 €	1,67 €	1,45 €	1,68 €	1,45 €
<b>COSTE ORIGINAL (mg)</b>		1,81 €	1,81 €	1,81 €	1,81 €	1,81 €	1,75 €	1,75 €	1,73 €	1,49 €	1,74 €	1,49 €
<b>COSTE REAL (mg)</b>		1,71 €	1,68 €	1,65 €	1,43 €	1,43 €	1,46 €	1,46 €	1,45 €	1,17 €	1,43 €	1,26 €

AR: Artritis reumatoide. SPA: Espondiloartritis axial; APs: Artritis psoriásica; PVL: Precio de venta del laboratorio; (mg): miligramos de medicamento; IV: Intravenoso; SC: Subcutáneo

Coste original (unidades adquiridas y unidades bonificadas): PVL+ 4%IVA sin 7,5% de descuento oficial de 7,5%; (U): Unidades de medicamento)

Coste real: PVL+ 4%IVA con el 7,5% de descuento oficial, acuerdo Marco y con las bonificaciones (lo que se paga al laboratorio)

- **RITUXIMAB (Ver Tabla 22)**

El ahorro de RTX en base a las unidades de medicamento adquiridas anualmente, aumentó considerablemente desde 48.633€ en 2010 hasta 256.074€ en 2017. Nunca se recibieron bonificaciones a lo largo del estudio, por lo que el coste original permaneció constante en 1.297€ hasta 2014 y a partir de 2015 disminuyó gradualmente hasta 1.262€ en 2017, debido a una bajada del precio del medicamento a finales de 2014 (ver PVL) y a la introducción de rituximab biosimilar en 2017. Paralelamente, el coste real por medicamento desciende gradualmente desde 2009 (1.297€/vial de 500mg) hasta 2017 (1.041€/vial de 500mg).

Tal como se observa en la Tabla 22, la distribución en unidades del consumo destinado a AR oscila entre un mínimo de 9,94% (equivalente a 96 viales de RTX de 500mg) en 2012, y un máximo del 19,29% en 2017 (equivalente a 237 viales de 500mg). La cantidad ahorrada en 2010 ascendió a 6.916€ y fue incrementándose anualmente hasta 47.876€ en 2017.

Tabla 22: Coste total ahorrado en adquisiciones de rituximab y distribución del ahorro y unidades consumidas por patología en cada año.

	RITUXIMAB DE REFERENCIA								Referencia +biosimilar
RITUXIMAB	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
AHORRO ADQUISICIONES(€)	0	48.633	82.676	89.485	95.321	161.332	197.217	217.623	256.074
% AHORRO (U adquiridas)	0,00%	4,20%	7,50%	7,50%	7,50%	13,20%	15,10%	15,00%	17,4%
UNIDADES ADQUIRIDAS (U)	780	890	850	920	980	945	1.020	1.130	1.160
UNIDADES CONSUMIDAS (U)	855	917	1.057	966	1.039	970	1.075	1.182	1.234
BONIFICACIONES (U)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DISTRIBUCIÓN DE U CONSUMIDAS POR PATOLOGÍA									
AR	163	136	112	96	107	148	165	186	237
SPA	0	0	0	0	0	0	0	0	0
APs	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DISTRIBUCIÓN EN % DE LAS U CONSUMIDAS POR PATOLOGÍA									
AR	19,06%	14,83%	10,60%	9,94%	10,30%	15,26%	15,35%	15,74%	19,29%
SPA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
APs	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
DISTRIBUCIÓN EN % DEL AHORRO POR PATOLOGÍA									
AR	0,00%	0,62%	0,79%	0,75%	0,77%	2,01%	2,32%	2,36%	3,28%
SPA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
APs	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
DISTRIBUCIÓN AHORRO (€) POR PATOLOGÍA									
AR	0 €	6.916 €	8.760 €	8.893 €	9.817 €	24.616 €	30.271 €	34.245 €	47.876 €
SPA	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
APs	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
PVL (U)	1.297 €	1.247 €	1.247 €	1.247 €	1.247 €	1.247 €	1.235 €	1.235 €	1.235€ y988 €
COSTE ORIGINAL (U)	1.297 €	1.297 €	1.297 €	1.297 €	1.297 €	1.297 €	1.284 €	1.284 €	1.262 €
COSTE REAL (U)	1.297 €	1.242 €	1.200 €	1.200 €	1.200 €	1.126 €	1.091 €	1.091 €	1.041 €

(U): Unidades de medicamento; AR: Artritis reumatoide. SPA: Espondiloartritis axial; APs: Artritis psoriásica; PVL: Precio de venta del laboratorio

Coste original ponderado (unidades adquiridas): PVL+ 4%IVA sin 7,5% de descuento oficial de 7,5%

Coste real: PVL+ 4%IVA con el 7,5% de descuento oficial, acuerdos Marco y con las bonificaciones (lo que se paga al laboratorio)

(\*)Nota: la mayor parte del rituximab se consume en oncología



- **NUEVOS MEDICAMENTOS INTRODUCIDOS EN EL HOSPITAL EN 2017:**

**SECUKINUMAB, USTEKINUMAB, TOFACITINIB Y BARICITINIB (Ver Tabla23):**

**SECU** se introdujo en el hospital para las indicaciones de SPA y APs con un elevado valor del ahorro en base a las unidades de medicamento adquiridas (19,89%) al ir acompañado de un elevado número de unidades bonificadas (206 jeringas precargadas). Así el ahorro equivalente ascendió a 152.203€ en 2017. El coste original ascendía a 496,58€ y un coste real muy inferior (398,13€) debido a las bonificaciones. La cantidad ahorrada en 2017 en SPA y APs fue de 17.526€ y 28.897€, respectivamente.

**USTE** se introdujo en el hospital para la indicación de APs en 2017, con un valor del ahorro en base a las unidades de medicamento adquiridas del 9,5%, aunque en años previos su uso se dedicara al tratamiento de la PSO con un valor del ahorro en base a las unidades de medicamento adquiridas del 7,5%. Así el ahorro equivalente en APs ascendió a 741€ en 2017 ya que las unidades consumidas para esta indicación sólo fueron 3 jeringas precargadas. El coste original ascendía a 2.773,05€/jeringa precargada, y un coste real de 2.510,17€.

**TOFA y BARI** se introdujeron en el hospital para la indicación de AR con un valor del ahorro en base a las unidades de medicamento adquiridas del 7,5% y 10,30%, respectivamente, equivalente a 424€ y 580€, respectivamente. Toda la medicación adquirida se consumió para indicación, por lo que el ahorro para AR de cada medicamento fue de 424€ y 580€, respectivamente. El coste original fue similar para ambos (706,06€/caja de comprimidos) y el coste real de 653,10€/caja para TOFA y 633,50€/caja para BARI.

Tabla 23: Coste total ahorrado en adquisiciones de los nuevos medicamentos de 2017 y distribución del ahorro y unidades consumidas por patología.

<b>NUEVOS MEDICAMENTOS 2017</b>	<b>SECUKINUMAB</b>	<b>USTEKINUMAB</b>	<b>TOFACITINIB</b>	<b>BARICITINIB</b>
<b>AHORRO ADQUISICIONES(€)</b>	152.203 €	81.754 €	424 €	580 €
<b>% AHORRO (U adquiridas)</b>	19,80%	9,50%	7,50%	10,30%
<b>UNIDADES ADQUIRIDAS (U)</b>	1546	311	8	8
<b>UNIDADES CONSUMIDAS (U)</b>	1459	331	4	4
<b>BONIFICACIONES (U)</b>	206	6	0	0
<b>DISTRIBUCIÓN DE U CONSUMIDAS POR PATOLOGÍA</b>				
<b>AR</b>	0	0	4	4
<b>SPA</b>	168	0	0	0
<b>APs</b>	277	3	0	0
<b>DISTRIBUCIÓN EN % DE LAS U CONSUMIDAS POR PATOLOGÍA</b>				
<b>AR</b>	0,00%	0,00%	100,00%	100,00%
<b>SPA</b>	11,51%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>APs</b>	18,99%	0,91%	0,00%	0,00%
<b>DISTRIBUCIÓN EN % DEL AHORRO POR PATOLOGÍA</b>				
<b>AR</b>	0,00%	0,00%	7,50%	10,30%
<b>SPA</b>	2,28%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>APs</b>	3,76%	0,09%	0,00%	0,00%
<b>DISTRIBUCIÓN AHORRO (€) POR PATOLOGÍA</b>				
<b>AR</b>	0 €	0 €	424 €	580 €
<b>SPA</b>	17.526 €	0 €	0 €	0 €
<b>APs</b>	28.897 €	741 €	0 €	0 €
<b>PVL (U)</b>	477,48 €	2.747,36 €	679 €	679 €
<b>COSTE ORIGINAL (U)</b>	496,58 €	2.773.05 €	706.06 €	706.06 €
<b>COSTE REAL (U)</b>	398.13 €	2.510,17 €	653.1 €	633.5 €

(U): Unidades de medicamento ; AR: Artritis reumatoide. SPA: Espondiloartritis; APs: Artritis psoriásica; PVL: Precio de venta del laboratorio

Coste original (unidades adquiridas y unidades bonificadas): PVL+ 4%IVA sin 7,5% de descuento oficial de 7,5%

Coste real: PVL+ 4%IVA con el 7,5% de descuento oficial y con las bonificaciones (lo que se paga al laboratorio)

### **5.4.2 Evolutivo del coste por principio activo (€)**

Tal como se refleja en la Tabla 24, los medicamentos que disminuyeron en mayor medida su coste original desde el inicio del estudio o desde el comienzo de su utilización en el hospital hasta 2017 fueron IFX (-25,0%), GOL1 (-20,7%) y ETA (-13,2%), es decir, estos son los medicamentos que a lo largo del tiempo más disminuyeron su precio. El cuarto lugar lo ocupa CTZ (-10,3%).

Sin embargo los medicamentos que más disminuyeron en relación al coste real, en el que se incluyen los descuentos oficiales u otros, negociaciones y bonificaciones, y por lo tanto es el precio al que se paga al laboratorio tras dichos descuentos fueron IFX (-48,0%), ETA (-25,6%) y RTX (-19,8%), que coinciden con los medicamentos que poseen biosimilar en el mercado. El cuarto lugar lo ocupa ADA (-18,9%), cuyo biosimilar saldrá a finales de 2018.

**Tabla 24: Incremento 2017 versus 2009 o año con primer dato disponible del coste original, coste real por unidad y coste real mensual por medicamento**

		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2009* vs 2017
ETANERCEPT GLOBAL	COSTE ORIGINAL (mg)	4,93 €	4,93 €	4,93 €	4,93 €	4,93 €	4,93 €	4,67 €	4,39 €	4,28 €	-13,2%
	COSTE REAL (mg)	4,85 €	4,61 €	4,49 €	4,42 €	4,41 €	4,40 €	4,17 €	3,85 €	3,61 €	-25,6%
	COSTE REAL/MES	970 €	922 €	898 €	884 €	882 €	880 €	834 €	770 €	722 €	-25,6%
ADALIMUMAB	COSTE ORIGINAL (U)	526,16 €	530,29 €	534,70 €	534,32 €	515,33 €	519,31 €	502,98 €	490,27 €	480,54€	-8,7%
	COSTE REAL (U)	524,65 €	494,82 €	466,13 €	475,22 €	472,73 €	469,56 €	451,20 €	407,55 €	425,47€	-18,9%
	COSTE REAL/MES	1.049 €	990 €	932 €	950 €	945 €	939 €	902 €	815 €	851 €	-18,9%
RITUXIMAB GLOBAL	COSTE ORIGINAL (U)	1.297 €	1.297 €	1.297 €	1.297 €	1.297 €	1.297 €	1.284 €	1.284 €	1.262 €	-2,7%
	COSTE REAL (U)	1.297 €	1.242 €	1.200 €	1.200 €	1.200 €	1.126 €	1.091 €	1.091 €	1.041 €	-19,8%
	COSTE REAL/MES	1.297 €	1.242 €	1.200 €	1.200 €	1.200 €	1.126 €	1.091 €	1.091 €	1.041 €	-19,8%
ABATACEPT IV	COSTE ORIGINAL (mg)	1,39 €	1,39 €	1,39 €	1,46 €	1,46 €	1,39 €	1,39 €	1,29 €	1,37 €	-1,4%
	COSTE REAL (mg)	1,39 €	1,35 €	1,29 €	1,22 €	1,28 €	1,28 €	1,29 €	1,26 €	1,17 €	-15,8%
	COSTE REAL/MES	1.043 €	1.013 €	968 €	915 €	960 €	960 €	968 €	945 €	878 €	-15,8%
ABATACEPT SC	COSTE ORIGINAL (U)						1,75 €	1,75 €	1,75 €	1,75 €	0,0%
	COSTE REAL (U)						1,62 €	1,57 €	1,41 €	1,41 €	-13,0%
	COSTE REAL/MES						810 €	785 €	705 €	705 €	-13,0%

Coste original(unidades adquiridas incluye unidades bonificadas): PVL+ 4%IVA

Coste real: PVL+ 4%IVA con el 7,5% de descuento oficial y con las bonificaciones (lo que se paga al laboratorio)

Coste real/mes: Coste mensual en un tratamiento de mantenimiento y paciente de 70Kg según al coste real de adquisición

Global: Incluye medicamento de referencia y biosimilar

\*2009 o primer año con dato de consumo disponible: Se compara el incremento desde 2009 a 2017, aunque algunos medicamentos se incorporaron más tarde, por lo que la comparación se realiza 2017 vs año del inicio del consumo del medicamento.

**Tabla 24(continuación) : Incremento 2017 versus inicio estudio del coste original, coste real por unidad y coste real mensual por medicamento 2009\***

		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	vs 2017
INFLIXIMAB GLOBAL	COSTE ORIGINAL (mg)	5,57€	5,57 €	5,57 €	5,57 €	5,74 €	5,57 €	5,26 €	4,18 €	4,18 €	-25,0%
	COSTE REAL (mg)	5,56€	5,31 €	5,02 €	4,83 €	4,87 €	4,86 €	4,23 €	3,70 €	2,89 €	-48,0%
	COSTE REAL/MES (AR)	584 €	558 €	527 €	507 €	511 €	510 €	444 €	389 €	303 €	-48,0%
	COSTE REAL/MES (SPA/ARPSOR)	973 €	929 €	879 €	845 €	852 €	851 €	740 €	648 €	506 €	-48,0%
CERTOLIZUMAB	COSTE ORIGINAL (U)		492,96 €	415,12 €	492,96 €	492,96€	489,65€	442,00€	442,00€	442,00€	-10,3%
	COSTE REAL (U)		333,63 €	379,88 €	371,54 €	364,79€	364,79€	349,22€	363,72€	363,26€	8,9%
	COSTE REAL/MES		667 €	760 €	743 €	730 €	730 €	698 €	727 €	727 €	8,9%
TOCILIZUMAB IV	COSTE ORIGINAL (mg)		1,81 €	1,81 €	1,81 €	1,81 €	1,81 €	1,75 €	1,73 €	1,74 €	-3,9%
	COSTE REAL (mg)		1,71 €	1,68 €	1,65 €	1,43 €	1,43 €	1,46 €	1,45 €	1,43 €	-16,4%
	COSTE REAL/MES		821 €	806 €	792 €	686 €	686 €	701 €	696 €	686 €	-16,4%
TOCILIZUMAB SC	COSTE ORIGINAL (U)							0,00 €	1,49 €	1,49 €	0,0%
	COSTE REAL (U)							0,00 €	1,17 €	1,26 €	7,7%
	COSTE REAL/MES								758 €	816 €	7,7%
GOLIMUMAB	COSTE ORIGINAL (U)		1.161,68 €	1.133,42 €	1.161,68 €	1.156,46€	1.161,68€	965,99 €	921,62 €	921,63 €	-20,7%
	COSTE REAL (U)		0,00 €	731,47 €	809,37 €	857,73 €	825,63 €	794,68 €	795,08 €	756,97 €	-6,5%
	COSTE REAL/MES			731 €	809 €	858 €	826 €	795 €	795 €	757 €	-6,5%
SECUKINUMAB	COSTE ORIGINAL (U)								499 €	497 €	-0,5%
	COSTE REAL (U)								331 €	398 €	20,1%
	COSTE REAL/MES								663 €	796 €	20,1%

Coste original(unidades adquiridas incluye unidades bonificadas): PVL+ 4%IVA

Coste real: PVL+ 4%IVA con el 7,5% de descuento oficial y con las bonificaciones (lo que se paga al laboratorio)

Coste real/mes: Coste mensual en un tratamiento de mantenimiento y paciente de 70Kg según al coste real de adquisición

Global: Incluye medicamento de referencia y biosimilar

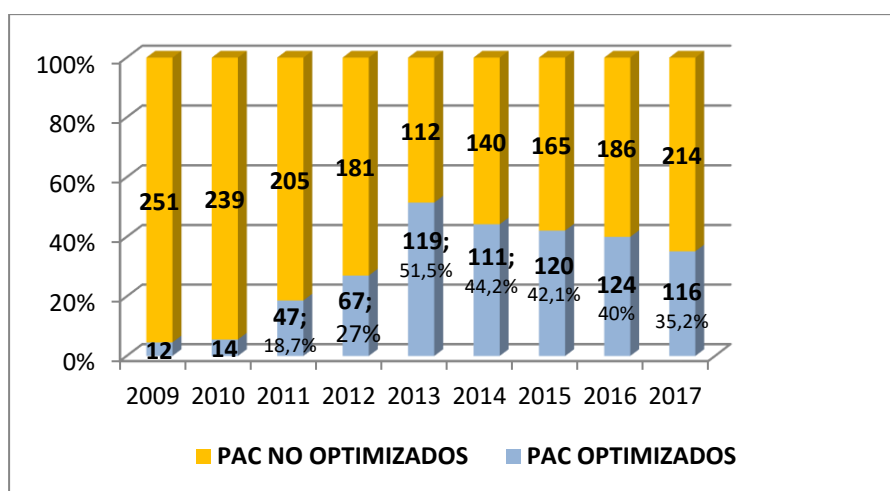
\*2009 o año con primer dato de consumo disponible

### 5.4.3 Análisis de los tratamientos optimizados por patología y por principio activo

#### 5.4.3.1 Análisis de la optimización por medicamento en artritis reumatoide

La Figura 44 refleja la evolución de las pacientes con pautas optimizadas a lo largo del estudio en AR. En 2009 y 2010 apenas 12 y 14 pacientes tenían pautas optimizadas (4,6% y 5,5% respectivamente), Es a partir de 2011 cuando comenzaron a incrementarse estos valores, alcanzando el máximo en 2013 con 119 pacientes optimizados (51,5%) y a partir de 2014 el número de optimizaciones descendieron hasta 2017 con 116 pacientes (35,2%).

**Figura 44: Evolución de pacientes con pautas optimizadas a lo largo del estudio en artritis reumatoide**



Estos datos se reflejan con mayor detalle en la Tabla 25, donde se puede observar anualmente, en cada principio activo, la evolución del número de pacientes con pautas optimizadas y los porcentajes respecto al total de pacientes activos por principio activo. Así ETA, ADA e IFX son los principios activos con mayor número de pacientes optimizados en este orden.

Tabla 25: Pacientes activos con pautas optimizadas por medicamento en artritis reumatoide.

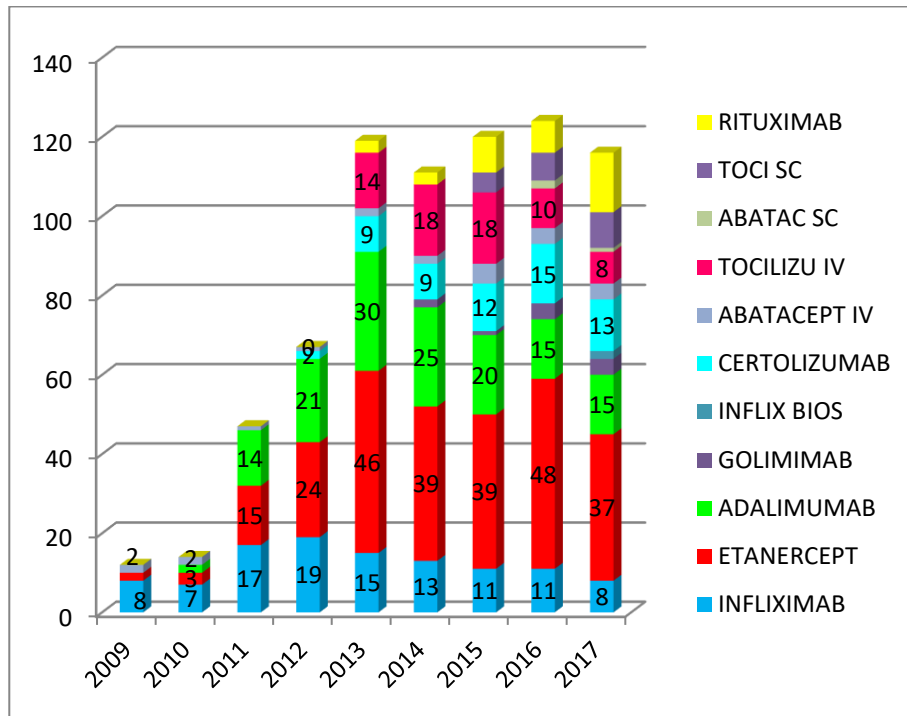
Artritis reumatoide	2009			2010			2011			2012			2013		
	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT
ETANERCEPT	87	2	2,3%	85	3	3,5%	81	15	18,5%	83	24	28,9%	78	46	59,0%
ADALIMUMAB	71		0,0%	69	2	2,9%	64	14	21,9%	56	21	37,5%	39	30	76,9%
CERTOLIZUMAB				3		0,0%	14	0	0,0%	18	2	11,1%	26	9	34,6%
GOLIMUMAB							2	0	0,0%	1	0	0,0%	2	0	0,0%
TOCILIZ SC															
ABATACEPT SC															
INFLIXIMAB	63	8	12,7%	47	7	14,9%	38	17	44,7%	32	19	59,4%	25	15	60,0%
INFLIX BIOSIM															
RITUXIMAB	32	0	0,0%	36	0	0,0%	24	0	0,0%	20	0	0,0%	22	3	13,6%
TOCILIZ IV				10		0,0%	18		0,0%	26	0	0,0%	33	14	42,4%
ABATACEPT IV	10	2	20,0%	3	2	66,7%	11	1	9,1%	12	1	8,3%	6	2	33,3%
Pacientes activos	263	12	4,6%	253	14	5,5%	252	47	18,7%	248	67	27,0%	231	119	51,5%

Artritis reumatoide	2014			2015			2016			2017			
	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT	
ETANERCEPT	76	39	51,3%	78	39	50,0%	83	48	57,8%	93	37	39,8%	ETANERCEPT
ADALIMUMAB	36	25	69,4%	38	20	52,6%	36	15	41,7%	27	15	55,6%	ADALIMUMAB
CERTOLIZUMAB	31	9	29,0%	33	12	36,4%	43	15	34,9%	44	13	29,5%	CERTOLIZUMAB
GOLIMUMAB	4	2	50,0%	7	1	14,3%	11	4	36,4%	13	4	30,8%	GOLIMUMAB
TOCILIZ SC	2	0	0,0%	16	5	31,3%	27	7	25,9%	29	9	31,0%	TOCILIZ SC
ABATACEPT SC	2	0	0,0%	14	0	0,0%	14	2	14,3%	13	1	7,7%	ABATACEPT SC
INFLIXIMAB	25	13	52,0%	20	11	55,0%	15	11	73,3%	14	8	57,1%	INFLIXIMAB
INFLIX BIOSIM	0	0	0,0%	4	0	0,0%	11	0	0,0%	10	2	20,0%	INFLIX BIOSIM
RITUXIMAB	31	3	9,7%	37	9	24,3%	42	8	19,0%	43	15	34,9%	RITUXIMAB
TOCILIZ IV	33	18	54,5%	27	18	66,7%	18	10	55,6%	25	8	32,0%	TOCILIZ IV
ABATACEPT IV	11	2	18,2%	11	5	45,5%	10	4	40,0%	14	4	28,6%	ABATACEPT IV
ORALES										5	0	0,0%	BIOLÓGICOS ORALES
Pacientes activos	251	111	44,2%	285	120	42,1%	310	124	40,0%	330	116	35,2%	TOTAL

TOTAL: Pacientes activos; OPTIM: Número de pacientes con pautas optimizadas; %OPT: Porcentaje de pacientes optimizados

Estos mismos resultados se observan gráficamente en la Figura 45.

**Figura 45: Número de pacientes optimizados por principio activo y año en artritis reumatoide.**



Sin embargo, atendiendo al porcentaje de pacientes con pautas optimizadas por principio activo, tal como se observa en la Tabla 25, IFX es el medicamento proporcionalmente con mayor tasa de optimización a lo largo de los años, así ya en 2011, 17 de 34 pacientes (44,7%) estaban con pautas optimizadas, alcanzando en 2016 la tasa máxima de 11/15 (73,3%), excepto los años 2013 y 2014 que fue ADA quien alcanzó la mayor tasa de optimización de 30/39 (76,9%), y 25/36 (69,4%), respectivamente.

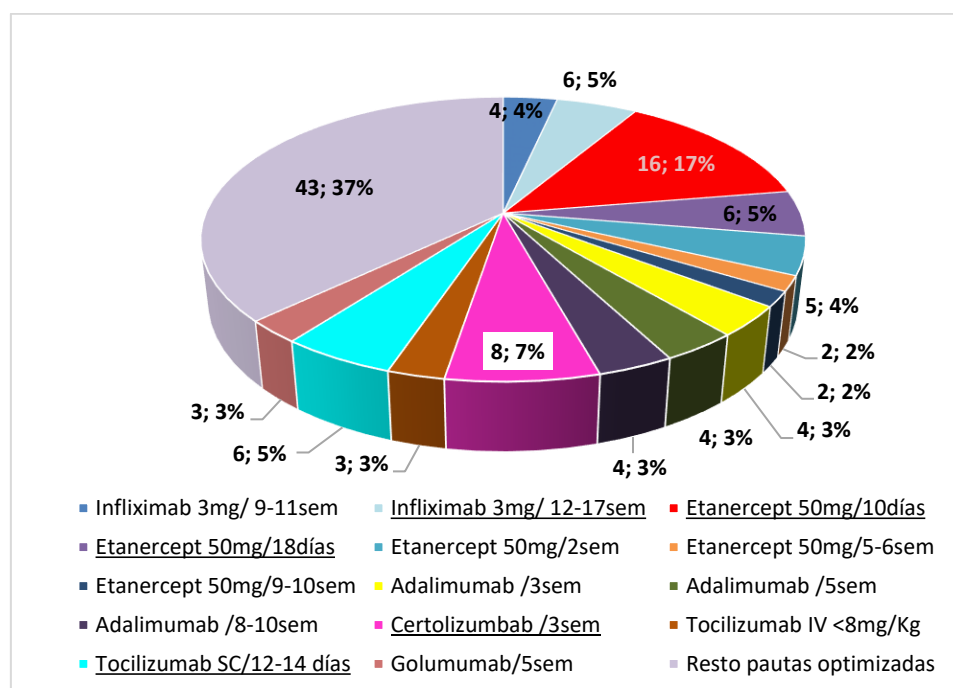
En relación al tipo de pautas de optimización en AR respecto al total de pacientes activos en 2017, reflejadas en la Figura 46, se observa que existe gran diversidad de pautas, que responden al elevado número de pacientes y principios activos en dicha patología, siendo la pauta más frecuente “ETA 50mg/10 días” (17% de las pautas optimizadas), seguidas de “CTZ



200mg/3 semanas” (7% de las pautas optimizadas), y “ETA 50mg/18 días ,“TCZ 162mg SC/10-12 días” e IFX 3mg/12-17 semanas”, (5% de las pautas optimizadas cada uno).

La gran dispersión del tipo de pautas se hace patente al obtener un elevado número de pacientes (43 pacientes) correspondiente al 37% de los mismos con una gran variedad de pautas para cada uno de los principios activos (Figura 46).

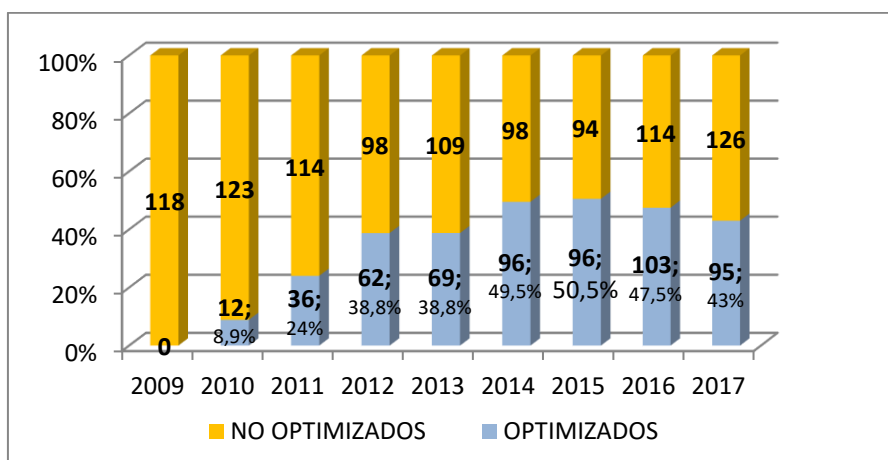
**Figura 46: Distribución del tipo de pautas optimizadas en artritis reumatoide en 2017 (número de pacientes y porcentaje)**



### 5.4.3.2 Análisis de la optimización por medicamento en espondiloartritis axial

La Figura 47 refleja la evolución de las pacientes con pautas optimizadas a lo largo del estudio en SPA. Las optimizaciones respecto al total de pacientes activos, se iniciaron en 2010 con 12 pacientes con pautas optimizadas (8,9%), y fueron incrementándose a los largo del tiempo, alcanzando el máximo en 2015 con 96 pacientes optimizados (50,5%) y a partir de 2016 el porcentaje de optimizaciones descendieron hasta 2017 con 95 pacientes optimizados (43%), coincidiendo estos últimos años con la introducción de nuevos principios activos indicados en esta patología.

**Figura 47: Evolución de pacientes con pautas optimizadas a lo largo del estudio en espondiloartritis axial**



Estos datos se reflejan con mayor detalle en la Tabla 26, donde se puede observar anualmente, en cada principio activo, la evolución del número de pacientes con pautas optimizadas y los porcentajes respecto al total de pacientes activos por principio activo. Así IFX, ETA y ADA son los principios activos con mayor número de pacientes optimizados en este orden.

**Tabla 26: Pacientes activos con pautas optimizadas por medicamento en espondiloartritis axial**

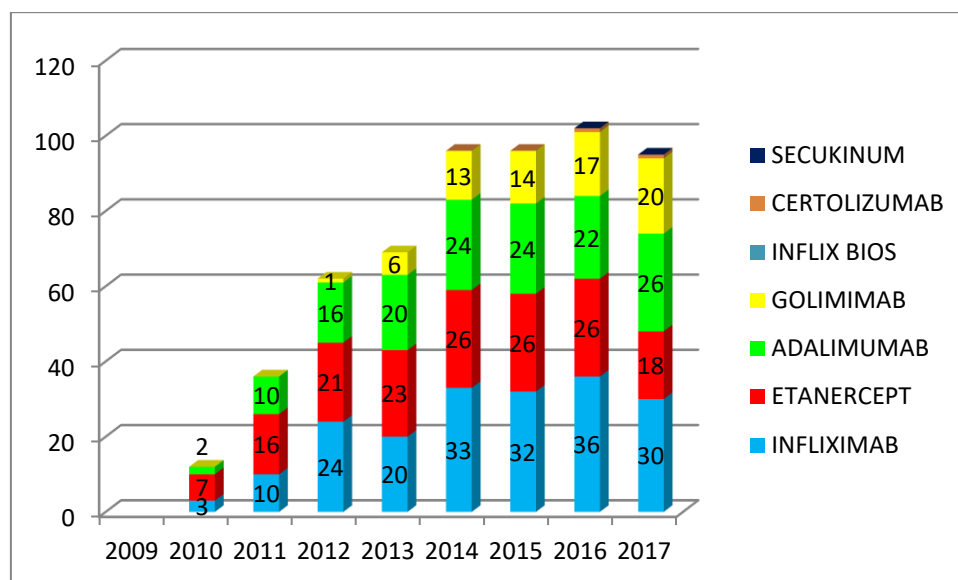
Espondiloartritis axial	2009			2010			2011			2012			2013		
	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT
ETANERCEPT	43		0,0%	43	7	16,3%	42	16	38,1%	47	21	44,7%	50	23	46,0%
ADALIMUMAB	27		0,0%	39	2	5,1%	42	10	23,8%	44	16	36,4%	44	20	45,5%
CERTOLIZUMAB															
GOLIMUMAB				3	0	0,0%	9	0	0,0%	15	1	6,7%	37	6	16,2%
INFLIXIMAB	48		0,0%	50	3	6,0%	57	10	17,5%	54	24	44,4%	47	20	42,6%
INFLIXIMAB BIOSIMILAR															
SEKUKINUMAB															
<b>Pacientes activos</b>	<b>118</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>135</b>	<b>12</b>	<b>8,9%</b>	<b>150</b>	<b>36</b>	<b>24,0%</b>	<b>160</b>	<b>62</b>	<b>38,8%</b>	<b>178</b>	<b>69</b>	<b>38,8%</b>

Espondiloartritis axial	2014			2015			2016			2017					
	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT			
ETANERCEPT	56	26	46,4%	52	26	50,0%	49	26	53,1%	45	18	40,0%	ETANERCEPT		
ADALIMUMAB	49	24	49,0%	47	24	51,1%	49	22	44,9%	56	26	46,4%	ADALIMUMAB		
CERTOLIZUMAB	2	0	0,0%		0		5	1	20,0%	7	1	14,3%	CERTOLIZUMAB		
GOLIMUMAB	35	13	37,1%	36	14	38,9%	49	17	34,7%	51	20	39,2%	GOLIMUMAB		
INFLIXIMAB	52	33	63,5%	52	32	61,5%	51	36	70,6%	41	30	73,2%	INFLIXIMAB		
INFLIXIMAB BIOSIMILAR				3	0	0,0%	9	1	11,1%	8	0	0,0%	INFLIXIMAB BIOSIMILAR		
SECUKINUMAB							5	0	0,0%	13	0	0,0%	SECUKINUMAB		
<b>Pacientes activos</b>	<b>194</b>	<b>96</b>	<b>49,5%</b>	<b>190</b>	<b>96</b>	<b>50,5%</b>	<b>217</b>	<b>103</b>	<b>47,5%</b>	<b>221</b>	<b>95</b>	<b>43,0%</b>	<b>TOTAL</b>		

TOTAL: Pacientes activos; OPTIM: Número de pacientes con pautas optimizadas; %OPT: Porcentaje de pacientes optimizados

Los datos del número de pacientes optimizados por principio activo a lo largo del tiempo se reflejan gráficamente en la Figura 48 .

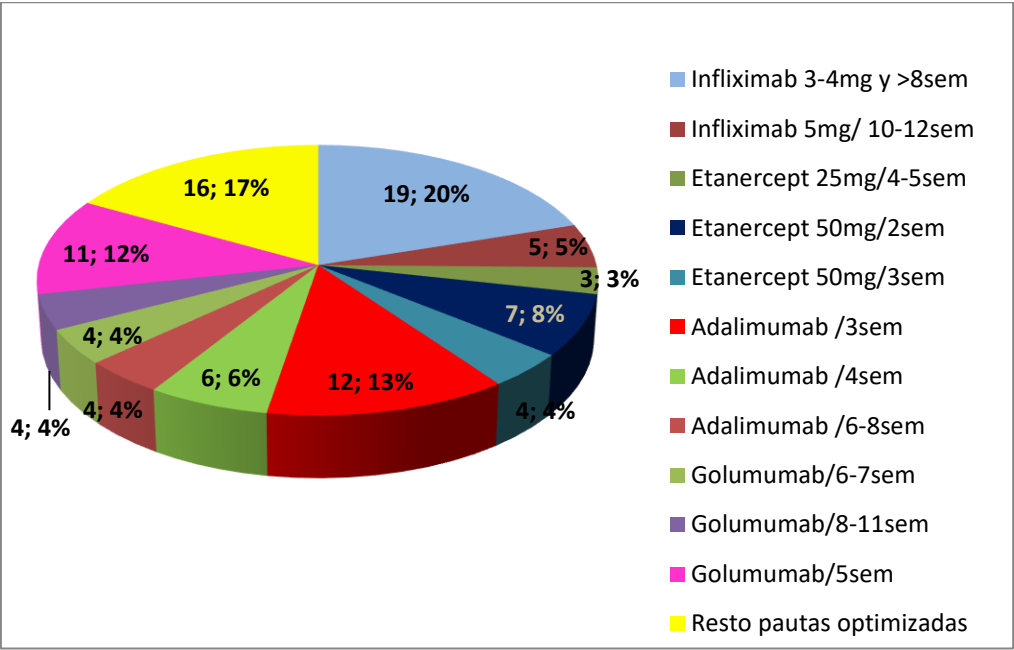
**Figura 48. Número de pacientes optimizados por principio activo y año en espondiloartritis axial.**



Sin embargo, atendiendo al porcentaje de pacientes con pautas optimizadas por principio activo, tal como se observa en la Tabla 26, ETA fue el medicamento con mayor tasa de optimización entre 2010 y 2013 inclusive con 7 de 43 pacientes (16,3%), así ya en 2010 y 23 de 50 pacientes (46%) en 2013. A partir de 2014 fue IFX el de mayor tasa de optimización alcanzando en 2017 la tasa máxima de 30/41 (73,2%).

En relación al tipo de pautas de optimización en SPA respecto al total de pacientes activos en 2017, reflejadas en la Figura 49, se observa como pauta más frecuente la de IFX, optimizadas tanto en dosis como en pauta de administración: “inflimab3-4mg/ >8 semanas” 50mg/10 días”( 20% de las pautas optimizadas, correspondiente a 19 pacientes). Le siguió “ADA 40mg/3 semanas” (13% de las pautas optimizadas, correspondiente a 12 pacientes), “GOLI 50mg/5 semanas” (12% de las pautas optimizadas, correspondiente a 11 pacientes) y “ETA 50mg/2 semanas” (8% de las pautas optimizadas, correspondiente a 7 pacientes).

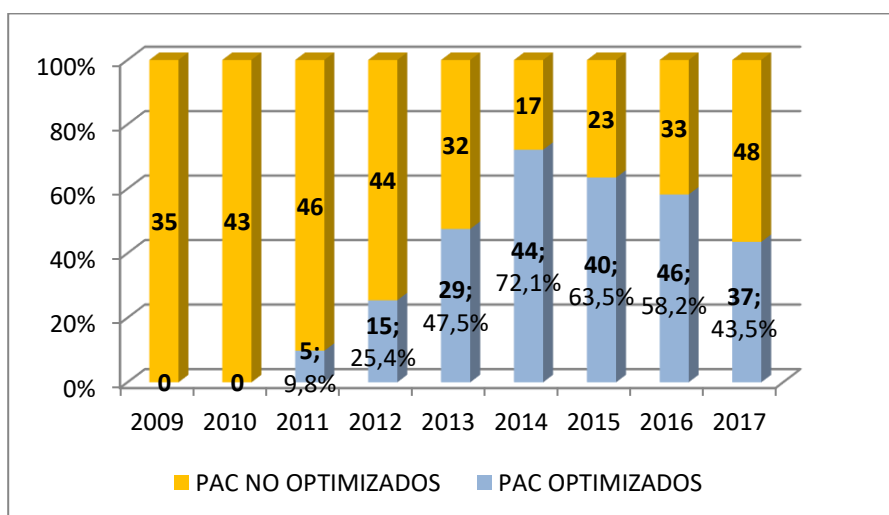
**Figura 49: Distribución de pautas optimizadas en espondiloartritis axial en 2017 (número de pacientes y porcentaje)**



### 5.4.3.3 Análisis de la optimización por medicamento en artritis psoriásica

La Figura 50 refleja la evolución de las pacientes con pautas optimizadas a lo largo del estudio en APs. Las optimizaciones respecto al total de pacientes activos, se iniciaron en 2011 con apenas 5 pacientes con pautas optimizadas (9,8%), y fueron incrementándose alcanzando el máximo en 2014 con 44 pacientes optimizados (72,1%) y a partir de 2014 el número de optimizaciones descendieron hasta 2017 con 37 pacientes (43,5%), coincidiendo estos últimos años con la introducción de nuevos principios activos indicados en esta patología.

**Figura 50: Evolución de pacientes con pautas optimizadas a lo largo del estudio en artritis psoriásica.**



Estos datos se reflejan con mayor detalle en la Tabla , donde se puede observar anualmente, en cada principio activo, la evolución del número de pacientes con pautas optimizadas y los porcentajes respecto al total de pacientes activos por principio activo. Así ETA, IFX, y ADA son los principios activos con mayor número de pacientes optimizados en este orden.

Sin embargo, atendiendo al porcentaje de pacientes con pautas optimizadas por principio activo, tal como se observa en la Tabla 27, ETA comenzó siendo el medicamento con mayor tasa de optimización en 2011 y 2013, con 3 de 21 pacientes (14,3%) en 2010 y, con 17 de 25 pacientes (68%) en 2013. Pero el resto de los años fue IFX el que alcanzó mayor tasa de optimización siendo los años 2014 y 2016 los que obtuvieron tasas del 100% y 92,3% de pacientes optimizados en tratamiento con dicho medicamento, descendiendo en 2017 a 6 pacientes optimizados de 8 pacientes activos (75%).

Los datos del número de pacientes optimizados por principio activo a lo largo del tiempo se reflejan gráficamente en la Figura 51.

**Figura 51. Número de pacientes optimizados por principio activo y año en artritis psoriásica.**

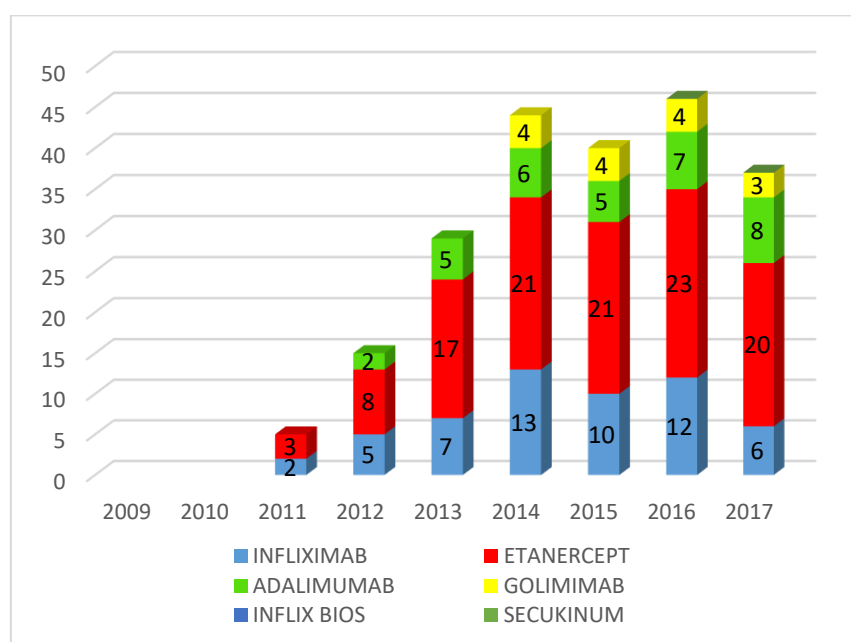


Tabla 27: Pacientes activos con pautas optimizadas por medicamento en artritis psoriásica

Artritis psoriásica	2009			2010			2011			2012			2013		
	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT
ETANERCEPT	15		0,0%	18		0,0%	21	3	14,3%	25	8	32,0%	25	17	68,0%
ADALIMUMAB	5		0,0%	10		0,0%	13		0,0%	13	2	15,4%	14	5	35,7%
CERTOLIZUMAB															
GOLIMUMAB							2		0,0%	6		0,0%	8		0,0%
INFLIXIMAB	15		0,0%	15		0,0%	15	2	13,3%	15	5	33,3%	14	7	50,0%
INFLIX BIOSIM															
SEKUKINUMAB															
Pacientes activos	35	0	0,0%	43	0	0,0%	51	5	9,8%	59	15	25,4%	61	29	47,5%

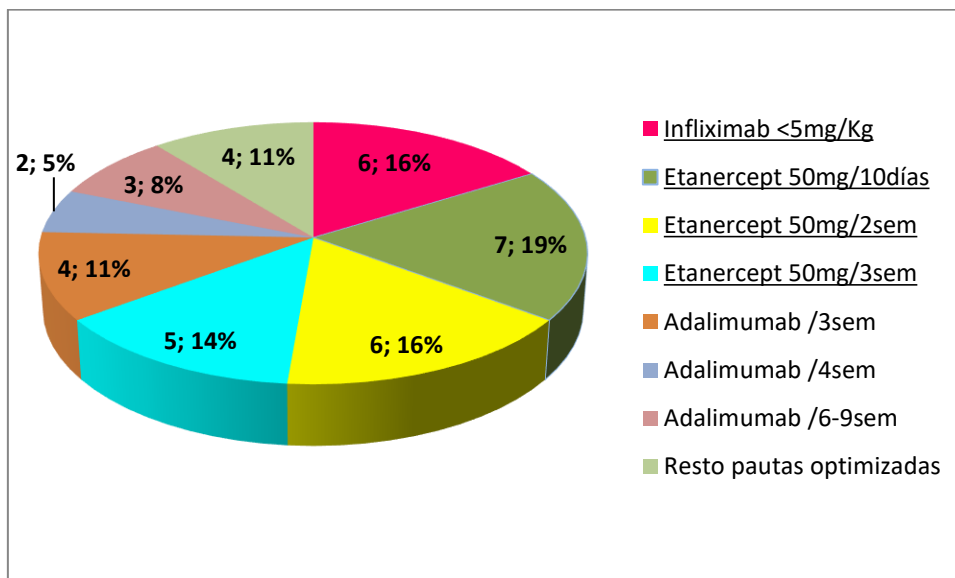
Artritis psoriásica	2014			2015			2016			2017			
	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT	TOTAL	OPTIM	% OPT	
ETANERCEPT	28	21	75,0%	25	21	84,0%	29	23	79,3%	33	20	60,6%	ETANERCEPT
ADALIMUMAB	13	6	46,2%	16	5	31,3%	15	7	46,7%	17	8	47,1%	ADALIMUMAB
CERTOLIZUMAB				1	0		1		0,0%	2	0	0,0%	CERTOLIZUMAB
GOLIMUMAB	8	4	50,0%	7	4	57,1%	14	4	28,6%	9	3	33,3%	GOLIMUMAB
INFLIXIMAB	13	13	100%	14	10	71,4%	13	12	92,3%	8	6	75,0%	INFLIXIMAB
INFLIX BIOSIM							1	0	0,0%	2	0	0,0%	INFLIX BIOSIM
SECUKINUMAB							6	0	0,0%	13	0	0,0%	SECUKINUMAB
USTEKINUMAB										1	0	0,0%	USTEKINUMAB
Pacientes activos	61	44	72,1%	63	40	63,5%	79	46	58,2%	85	37	43,5%	

TOTAL: Pacientes activos; OPTIM: Número de pacientes con pautas optimizadas; %OPT: Porcentaje de pacientes optimizados



En relación al tipo de pautas de optimización en APs respecto al total de pacientes activos en 2017, reflejadas en la Figura 52, se observa como pauta más frecuente “ETA 50mg/10 días” ( 19% de las pautas optimizadas, correspondiente a 7 pacientes), seguidas de “ETA 50mg/2 semanas” e “IFX optimizado en dosis” (16% de las pautas optimizadas, correspondiente a 6 pacientes para ambos), seguido de “ETA 50mg/3 semanas” (14% de las pautas optimizadas, correspondiente a 5 pacientes).

**Figura 52: Distribución de pautas optimizadas en artritis psoriásica en 2017 (número de pacientes y porcentaje).**



## 5.4.4 Análisis del uso de biosimilares (infliximab, etanercept y rituximab) y costes en su adquisición

### 5.4.4.1 Infliximab biosimilar

El número de pacientes que inician tratamiento con IFX biosimilar (inicios o switch) se refleja en la Tabla 28. Se observa en cada una de las patologías, que a lo largo de los años se incrementa el número de pacientes que inician o cambian a IFX biosimilar mientras que disminuyen, hasta desaparecer, los pacientes que inician con IFX original.

**Tabla 28: Evolución de los pacientes que inician tratamiento con infliximab de referencia y biosimilar a lo largo del tiempo.**

Criterios	Patologías	2015	2016	2017
Nº pacientes que inician con IFX BIOSIMILAR	AR	4	9	6
	SPA	3	6	5
	APS	0	1	1
Nº pacientes que inician con IFX REFERENCIA	AR ADULT	5	0	0
	SPA	4	1	0
	APS	0	0	0
Total de pacientes en tratamiento con IFX (biosimilar+referencia)	AR ADULT	42	34	24
	SPA	58	59	49
	APS	16	14	10
		116	107	83
AR: Artritis Reumatoide; SPA: Espondiloartropatías; APS: Artritis Psoriásica				

Así, en la Tabla 29 se observa que a lo largo de los años se incrementa el porcentaje de pacientes que inician con IFX biosimilar hasta alcanzar el 100% en 2017 en cada patología.

**Tabla 29: Evolución del porcentaje de pacientes que inician tratamiento con infliximab biosimilar en cada patología.**

	2015	2016	2017
AR	80,00%	100,00%	100,00%
SPA	75,00%	85,71%	100,00%
APS	0,00%	100,00%	100,00%
<b>TOTAL</b>	<b>43,75%</b>	<b>94,12%</b>	<b>100%</b>
AR: Artritis Reumatoide; SPA: Espondiloartropatía axial; APS: Artritis Psoriásica			

El porcentaje de pacientes con IFX biosimilar en relación al total de pacientes en tratamiento con IFX, tanto IFX de referencia como el biosimilar, se fue incrementando a lo largo del estudio.

Así en 2017, el 37,50%, 12,24% y 10% de los pacientes en tratamiento con IFX en AR, SPA y APS respectivamente, lo estaban con su biosimilar, (Tabla 30).

**Tabla 30: Evolución del porcentaje de pacientes con infliximab biosimilar respecto al total de pacientes con infliximab en cada patología a lo largo del tiempo.**

	2015	2016	2017
<b>AR</b>	2,38%	8,82%	37,50%
<b>SPA</b>	0,00%	5,08%	12,24%
<b>APS</b>	0,00%	0,00%	10,00%
<b>TOTAL</b>	<b>6,03%</b>	<b>14,95%</b>	<b>14,46%</b>

AR: Artritis Reumatoide; SPA: Espondiloartropatías; APS: APs

Paralelamente a estos resultados expuestos anteriormente, en la Tabla 31 se observa que a lo largo de los años las unidades adquiridas de IFX biosimilar van incrementándose, mientras que las de biosimilar de referencia van disminuyendo. Así en 2015 se adquirieron 318 y 5.100 unidades de INX biosimilar y referencia, respectivamente, mientras que en 2017 se adquirieron 1977 y 3.800, respectivamente.

En relación al PVL, en la Tabla 31 se observa que con la introducción del biosimilar en 2015, el coste tanto de la unidad del IFX de referencia como del IFX biosimilar se adquieren a igual precio (4,02€/mg), y menor que en los años previos donde sólo existía el IFX de referencia (5,36€/mg). En consecuencia, y junto con los descuentos en factura y bonificaciones, el gasto real del mg de IFX biosimilar en 2017 fue de 2,38€/mg *versus* 3,15€/mg de IFX original, que se traduce en un 43,10% vs 24,6% ahorrado en base a las unidades adquiridas de IFX biosimilar vs IFX de referencia en 2017.

Tabla 31: Costes en adquisiciones de infliximab referencia versus biosimilar y unidades consumidas por patología en cada año.

<b>INFLIXIMAB (IFX)</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>		<b>2016</b>		<b>2017</b>	
<b>BIOSIMILAR VS REFERENCIA</b>	<b>IFX ORIGINAL</b>	<b>IFX ORIGINAL</b>	<b>BIOSIMILAR</b>	<b>IFX ORIGINAL</b>	<b>BIOSIMILAR</b>	<b>IFX ORIGINAL</b>	<b>BIOSIMILAR</b>
<b>AHORRO ADQUISICIONES(€)</b>	340.626 €	521.228 €	39.971 €	113.719 €	172.810 €	390.239 €	356.101 €
<b>% AHORRO (U adquiridas)</b>	12,7%	19,00%	30,00%	5,80%	31,90%	24,6%	43,10%
<b>UNIDADES ADQUIRIDAS (U)</b>	4800	5100	318	4700	1260	3800	1977
<b>UNIDADES CONSUMIDAS (U)</b>	4323	5021	259	4451	1311	3765	1902
<b>BONIFICACIONES (U)</b>	0	55	63	0	84	0	34
<b>DISTRIBUCIÓN DE U CONSUMIDAS POR PATOLOGÍA</b>							
<b>AR</b>	265	300	31	163	108	199	124
<b>SPA</b>	959	1.088	38	953	213	812	187
<b>APs</b>	201	224	0	231	20	192	23
<b>DISTRIBUCIÓN EN % DE LAS U CONSUMIDAS POR PATOLOGÍA</b>							
<b>AR</b>	6,13%	5,97%	11,97%	3,66%	8,24%	5,29%	6,52%
<b>SPA</b>	22,18%	21,67%	14,67%	21,41%	16,25%	21,57%	9,83%
<b>APs</b>	4,65%	4,46%	0,00%	5,19%	1,53%	5,10%	1,21%
<b>PVL (U)</b>	5,36 €	5,36 €	4,02 €	4,02 €	4,02 €	4,02 €	4,02 €
<b>COSTE ORIGINAL (U)</b>	5,57 €	5,32 €	4,18 €	4,18 €	4,18 €	4,18 €	4,18 €
<b>COSTE REAL (U)</b>	4,86 €	4,31 €	2,93 €	3,94 €	2,30 €	3,15 €	2,38 €

AR: Artritis reumatoide. SPA: Espondiloartritis axial; APs: Artritis psoriásica; PVL: Precio de venta del laboratorio

Coste original ponderado de unidades adquiridas y bonificaciones: PVL+ 4%IVA sin 7,5% de descuento oficial de 7,5% o acuerdos Marco

Gasto real: PVL+ 4%IVA con el de descuento por biosimilar y con las bonificaciones (lo que se paga al laboratorio) (Desaparece el 7.5% del descuento oficial)

#### 5.4.4.2 Etanercept biosimilar

El número de pacientes que inician tratamiento con ETA biosimilar (naive o switch) en 2017 en cada una de las patologías se refleja en la Tabla 32.

**Tabla 32: Situación de los pacientes que inician con etanercept de referencia y biosimilar en 2017.**

<b>Criterios</b>	<b>Patologías</b>	<b>2017</b>
Nº pacientes que Inician con ETA biosimilar	AR	13
	SPA	3
	APS	5
<b>Total inicios biosimilar</b>		<b>21</b>
Nº pacientes que Inician con ETA referencia	AR	13
	SPA	2
	APS	3
<b>Total inicios referencia</b>		<b>18</b>
		2017
Total de pacientes en tratamiento con ETA (biosimilar+referencia)	AR	93
	SPA	47
	APS	30
<b>Total pacientes con ETA</b>		<b>170</b>
ETA: Etanercept		

Así, en la Tabla 33 refleja el porcentaje de pacientes que inician con ETA biosimilar alcanzando el 100% en 2017 en cada patología. Así el 50%, 60% y 62,2% de los pacientes que inician o cambian a ETA lo hacen con su biosimilar que equivale al 52,5% de los pacientes con las artropatías objeto de esta tesis doctoral.

**Tabla 33: Evolución del porcentaje de pacientes que inician a etanercept biosimilar en cada patología.**

	<b>2017</b>
AR	50,00%
SPA	60,00%
APS	62,50%
<b>TOTAL</b>	<b>52,5%</b>

El porcentaje de pacientes con ETA biosimilar en relación al total de pacientes en tratamiento con ETA, tanto de referencia como biosimilar fue del 13,98%, 6,38% y 16,67% en AR, SPA y APs, respectivamente en 2017, que equivale al 12,35% de los pacientes en el total de artropatías estudiadas (ver Tabla 34).

**Tabla 34: Porcentaje de pacientes con etanercept biosimilar respecto al total de pacientes con etanercept en cada patología en 2017.**

	2017
AR	13,98%
SPA	6,38%
APs	16,67%
<b>TOTAL</b>	<b>12,35%</b>

En relación al PVL, en la Tabla 35 se observa que con la introducción del biosimilar en 2017, propició un descenso del coste de la unidad del ETA de referencia en 2016 (4,22€/mg, siendo el PVL de los años anteriores 4,73€/mg. A demás, se observan incrementos en las unidades bonificadas en ETA de referencia tanto el año previo a la introducción de ETA biosimilar como en el propio año de su introducción en el hospital, es decir 2017. En consecuencia, en 2016 y 2017 se incrementa el porcentaje ahorrado en base a las unidades adquiridas en 12,40% y 14,0% en ETA de referencia, superior al obtenido los años anteriores. El PVL del ETA biosimilar es apreciablemente inferior al de referencia (3,38€/mg versus 4,23€/mg, respectivamente).

Tabla 35: Costes en adquisiciones de etanercept referencia versus biosimilar y unidades consumidas por patología en cada año.

ETANERCEPT	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
									Referencia	biosimilar
AHORRO ADQUISICIONES(€)	37.680 €	152.295 €	202.444 €	240.499 €	209.525 €	228.183 €	262.751 €	260.054 €	243.540 €	54.089 €
% AHORRO (mg adquiridos)	1,50%	6,10%	8,80%	10,30%	10,30%	10,60%	12,60%	12,40%	14,0%	29,50%
UNIDADES ADQUIRIDAS (mg)	513.700	504.600	467.500	475.200	414.000	436.700	436.000	475.500	398.920	52.200
UNIDADES CONSUMIDAS (mg)	413.875	406.872	375.525	464.750	419.450	434.375	437.545	458.885	411.605	46.650
BONIFICACIONES (mg)	0	0	0	0	0	0	2.400	23.500	26.600	0
DISTRIBUCIÓN DE mg CONSUMIDOS POR PATOLOGÍA										
AR	165.425	160.050	146.925	143.075	122.960	128.700	132.775	141.500	144.900	15.850
SPA	77.025	80.950	69.150	76.800	75.300	77.550	80.225	78.600	65.675	1.400
APs	32.500	39.200	42.300	40.875	34.600	35.250	34.575	37.900	39.300	7.100
DISTRIBUCIÓN EN % DE LOS mg CONSUMIDOS POR PATOLOGÍA										
AR	39,97%	39,34%	39,13%	30,79%	29,31%	29,63%	30,35%	30,84%	35,20%	33,98%
SPA	18,61%	19,90%	18,41%	16,53%	17,95%	17,85%	18,34%	17,13%	15,96%	3,00%
APs	7,85%	9,63%	11,26%	8,80%	8,25%	8,12%	7,90%	8,26%	9,55%	15,22%
PVL (mg)	4,73 €	4,73 €	4,73 €	4,73 €	4,73 €	4,73 €	4,73 €	4,22 €	4,23 €	3,38 €
COSTE ORIGINAL (mg)	4,93 €	4,93 €	4,93 €	4,93 €	4,93 €	4,93 €	4,67 €	4,39 €	4,38 €	3,52 €
COSTE REAL (mg)	4,85 €	4,61 €	4,49 €	4,42 €	4,41 €	4,40 €	4,17 €	3,85 €	3,76 €	2,48 €

AR: Artritis reumatoide. SPA: Espondiloartritis axial; APs: Artritis psoriásica; PVL: Precio de venta del laboratorio; (mg): miligramos de medicamento

Coste original ponderado de unidades adquiridas y bonificaciones: PVL+ 4%IVA sin 7,5% de descuento oficial de 7,5%

Coste real: PVL+ 4%IVA con el 7,5% de descuento oficial y con las bonificaciones (lo que se paga al laboratorio) (En 2017 desaparece el descuento oficial 7.5% al instaurarse el precio del biosimilar

### 5.4.4.3 Rituximab biosimilar

La Tabla 36 refleja el número de pacientes que inician tratamiento o cambian a RTX biosimilar o de referencia en 2017 en cada una de las patologías.

El 25% de pacientes iniciaron tratamiento con RTX biosimilar (naive o schitch) el segundo semestre de 2017 en artritis reumatoide; el porcentaje de pacientes con biosimilar respecto al global de pacientes en tratamiento con RTX en AR fue del 4,35%.

**Tabla 36: Situación de los inicios de tratamientos con rituximab de referencia y biosimilar en 2017 en artritis reumatoide.**

2017	
Nº pacientes que Inician con RTX biosimilar	2
Nº pacientes que Inician con RTX de referencia	6
Nº pacientes que Inician con RTX (biosimilar+referencia)	8
Global pacientes en tratamiento RTX (referencia+biosimilar)	46
<b>% pacientes que inician RTX biosimilar</b>	<b>25,00%</b>
<b>% pacientes que inician RTX biosimilar respecto al global de pacientes en tratamiento con RTX</b>	<b>4,35%</b>

RTX: rituximab; nota: RTX biosimilar se introdujo en Julio de 2017 en el hospital

En relación a los costes de adquisición, en la Tabla 37 se observa que con la introducción del biosimilar en 2017, el PVL del RTX biosimilar es apreciablemente inferior al de referencia (988€/vial versus 1.235€/vial, respectivamente). También se observa que el año de introducción del biosimilar, se incrementa el porcentaje del ahorro en base a las adquisiciones del 15% en años previos al 17,9% en 2017.

Se observa que el coste real del vial del biosimilar (901€) es 155€ inferior al coste del RTX de referencia en 2017, es decir, un 14,75% menor.



**Tabla 37: Costes en adquisiciones de rituximab referencia versus biosimilar y unidades consumidas por patología en cada año.**

<b>RITUXIMAB</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>Referencia</b>	<b>Biosimilar</b>
<b>AHORRO ADQUISICIONES(€)</b>	0	48.633	82.676	89.485	95.321	161.332	197.217	217.623	243.430	12.644
<b>% AHORRO (U adquiridas)</b>	0,00%	4,20%	7,50%	7,50%	7,50%	13,20%	15,10%	15,00%	17,9%	12,3%
<b>UNIDADES ADQUIRIDAS (U)</b>	780	890	850	920	980	945	1.020	1.130	1.060	100
<b>UNIDADES CONSUMIDAS (U)</b>	855	917	1.057	966	1.039	970	1.075	1.182	1.134	100
<b>BONIFICACIONES (U)</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>DISTRIBUCIÓN DE U CONSUMIDAS POR PATOLOGÍA</b>										
<b>AR</b>	163	136	112	96	107	148	165	186	203	34
<b>SPA</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>APs</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>DISTRIBUCIÓN EN % DE LAS U CONSUMIDAS POR PATOLOGÍA</b>										
<b>AR</b>	19,06%	14,83%	10,60%	9,94%	10,30%	15,26%	15,35%	15,74%	17,90%	34,00%
<b>SPA</b>	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>APs</b>	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>PVL (U)</b>	1.297 €	1.247 €	1.247 €	1.247 €	1.247 €	1.247 €	1.235 €	1.235 €	1.235 €	988 €
<b>COSTE ORIGINAL (U)</b>	1.297 €	1.297 €	1.297 €	1.297 €	1.297 €	1.297 €	1.284 €	1.284 €	1.284 €	1.027 €
<b>COSTE REAL (U)</b>	1.297 €	1.242 €	1.200 €	1.200 €	1.200 €	1.126 €	1.091 €	1.091 €	1.054 €	901 €

(U): Unidades de medicamento; AR: Artritis reumatoide. SPA: Espondiloartritis axial; APs: Artritis psoriásica; PVL: Precio de venta del laboratorio

Coste original ponderado de unidades adquiridas y bonificaciones: PVL+ 4%IVA sin 7,5% de descuento oficial de 7,5%

Coste real: PVL+ 4%IVA con el 7,5% de descuento oficial y con las bonificaciones (lo que se paga al laboratorio) (En 2017 desaparece el 7.5%del descuento oficia)

(\*)Nota: la mayor parte del rituximab se consume en oncología

## **5.5 CÁLCULO DE LA CONTRIBUCIÓN DE LOS DIFERENTES FACTORES QUE INFLUYEN EN EL COSTE POR PRINCIPIO ACTIVO EN CADA PATOLOGÍA**

Las tablas reflejadas en esta sección (Tabla 38, Tabla 40 y Tabla 42) muestran variables intermedias como el “dosis teóricas/año” u otras calculadas en secciones anteriores como “paciente dispensado medio anual”, “coste original en unidades” o “gasto real/anual” por medicamento, necesarias para calcular las variables dependientes económicas objeto de esta tesis doctoral tales como “coste anual teórico”, “gasto real”, “coste anual ahorrado y “ahorro en optimizaciones” en AR, SPA y APs. Se realizó el cálculo en los años impares del periodo del estudio para simplificar el estudio, tanto para cada uno de los medicamentos utilizados, como en el total anual, en cada una de patologías

Los valores de las variables y el cálculo de cada una de ellas se describió en la sección “Material y métodos” de este estudio. Tal como se observa en esta tabla el número de “dosis teóricas/año” de algunos medicamentos, tales como ADA, ETA, o medicamentos que no requieren pauta de inducción, coinciden anualmente. Dicha variable sería de 26 dosis anuales para ADA, 2600mg/año para ETA, 13 dosis anuales para GOLi, etc. Sin embargo, en medicamentos que requieren un inicio con pautas de inducción como IFX o RTX, sus dosis teóricas anuales varían cada año en función del número de pacientes que inician el tratamiento cada año, también reflejado a pie de tabla.

El “coste original/año” y el “ahorro en descuentos y abonos” de cada uno de los medicamentos, que varían anualmente, se calcularon en la sección 5.4.1 para cada una de las patologías, y quedaron reflejados sendas tablas (de las Tabla 15 a la Tabla 23).

Los valores del “paciente dispensado medio/anual” y el “gasto real/anual” de cada uno de los medicamentos, también varían anualmente, se calcularon en la sección 5.3.1 para artritis reumatoide (Tabla 12), la la sección 5.3.2 para las SPA (Tabla 13), la sección 5.3.3 para APs (Tabla 14).

La variable dependiente “coste anual teórico”, tal como se muestra en la tabla resulta del producto de las variables “dosis teóricas/año” por “coste original/unidad” por “paciente dispensado medio/año”.

La variable dependiente “coste total ahorrado” se obtiene de la diferencia entre “coste anual teórico” y “gasto real”.

Por último, la variable dependiente “ahorro en optimizaciones” se se obtiene de la diferencia entre “coste total ahorrado” y “coste ahorrado en descuentos y bonificaciones”.

### **5.5.1 Cálculo de las variables dependientes económicas en artritis reumatoide y contribución porcentual de cada factor influyente estudiado**

Tanto las variables económicas dependientes para cada medicamento y año en AR reflejada detalladamente en la Tabla 38, y el resumen de la evolución de los costes totales a lo largo del estudio (Tabla 39), muestran un incremento en el coste ahorrado en euros a lo largo del tiempo, alcanzado un valor de 1.288.535€ en 2017 equivalente al 38.71%, porcentaje obtenido de la diferencia entre el “coste por paciente medio anual real” vs “coste por paciente medio anual teórico”. Estos valores incluyen el ahorro debido a los descuentos oficiales y acuerdos Marco (249.666€), ahorros en bonificaciones y procedimientos negociados (208.868€) y ahorros como consecuencia de la optimización de los tratamientos (830.000€).

La evolución de los diferentes ahorros en euros y en porcentaje ahorrado se representa gráficamente en la Figura 53. Concretamente el incremento que se produce en el ahorro obtenido por la optimización de tratamientos, tal como se muestra en el gráfico de tendencia (Figura 54), es estadísticamente significativo ( $p=0.034$ ).

Tabla 38: Cálculo de las variables dependientes económicas en artritis reumatoide por medicamento y total (años impares)

	Dosis teóricas/ año	Coste original (unidad o mg)	Pac. Dispensado medio anual	COSTE ANUAL TEÓRICO	GASTO REAL	COSTE TOTAL AHORRADO	AHORRO EN DTOS Y ABONOS	AHORRO EN OPTIMIZACIÓN
<b>AR 2009</b>								
ADALIMUMAB	26,00	526,16	62,12	849.811,54	781.698,00	68.113,54	1.198,00	66.915,54
ETANERCEPT (mg)	2.600,00	4,93	73,58	943.148,44	802.414,00	140.734,44	15.060,62	125.673,82
ANAKINRA	360,00	27,90	0,91	9.179,23	8.592,00	587,23	0,00	587,23
RITUXIMAB	6,60	1.296,88	24,40	208.849,56	210.095,00	-1.245,44	0,00	-1.245,44
ABATACEPT 10mg/Kg; 70Kg	9.100,00	1,39	7,16	90.566,84	81.131,00	9.435,84	0,00	9.435,84
INFLIXIMAB 1º año 3mg/kg (20% pac)	336,00							
INFLIXIMAB 2º año 3mg/kg (80% PAC)	1.176,00							
INFLIXIMAB	1.512,00	5,57	64,54	543.545,55	628.903,00	-85.357,45	934,88	-86.292,33
Infliximab: inician 10 pac (aprox 20% del pac medio).								
<b>TOTAL 2009</b>			232,71	2.645.101,16	2.512.833,00	132.268,16	17.193,50	115.074,66
<b>AR 2011</b>								
CERTOLIZUMAB	30,00	415,12	8,60	107.102,05	87.869,00	19.233,05	22.741,71	-3.508,66
ATANERCEPT	2.600,00	4,88	66,53	844.132,64	660.645,00	183.487,64	79.206,67	104.280,97
ADALIMUMAB	26,00	534,71	59,00	819.156,00	596.887,00	222.269,00	87.209,07	135.059,93
ANAKINRA	360,00	27,90	0,25	2.510,75	2.169,00	341,75	0,00	341,75
RITUXIMAB	8,00	1.296,88	15,67	162.576,88	134.357,00	28.219,88	8.760,37	19.459,51
ABATACEPT	9.100,00	1,39	7,08	89.738,62	81.497,00	8.241,62	1.567,00	6.674,62
INFLIXIMAB 1º año 3mg/kg(45%)	907,20							
INFLIXIMAB 2º año 3mg/kg(55% PAC)	808,50							
INFLIXIMAB	1.715,70	5,58	37,72	361.116,42	283.243,00	77.873,42	32.830,64	45.042,78
TOCILIZUMAB	7.280,00	1,81	10,66	140.464,69	118.381,00	22.083,69	9.498,01	12.585,68
GOLIMUMAB	13,00	1.133,42	1,83	26.964,06	14.521,00	12.443,06	13.023,72	2.945,05
Infliximab: inician 3 pac (45% pac)								
Rituximab: 7pac (30%) con 4 dispensaciones (8g teóricos).								
<b>TOTAL 2011</b>			207,34	2.553.762,10	1.979.569,00	574.193,10	254.837,19	322.881,62

Tabla 38(Cont.): Cálculo de las variables dependientes económicas en artritis reumatoide por medicamento y total (años impares)

	Dosis teóricas/ año	Coste original (unidad o mg)	Pac. Dispensado medio anual	COSTE ANUAL TEÓRICO	GASTO REAL	COSTE TOTAL AHORRADO	AHORRO EN DTOS Y ABONOS	AHORRO EN OPTIMIZACIÓN
<b>AR 2013</b>								
CERTOLIZUMAB	30,00	492,96	22,23	328.755,02	178.747	150.008,02	62.803,40	87.204,62
ETANERCEPT	2.600,00	4,93	73,48	940.911,40	543.150	397.761,40	61.421,37	336.340,03
ADALIMUMAB	26,00	515,33	41,54	556.577,01	301.028	255.549,01	40.038,31	215.510,70
RITUXIMAB	8,00	1.296,88	14,98	155.418,10	128.359	27.059,10	9.816,50	17.242,60
ABATACEPT	9.100,00	1,47	7,95	106.347,15	66.972	39.375,15	8.603,12	30.772,03
INFLIXIMAB 1º año 3mg/kg (10%)	168,00							
INFLIXIMAB 2º año 3mg/kg(90%)	1.323,00							
INFLIXIMAB	1.491,00	5,74	22,78	195.060,88	123.575	71.485,88	21.908,32	49.577,56
TOCILIZUMAB	7.280,00	1,81	23,79	314.168,84	199.503	114.665,84	56.081,03	58.584,81
GOLIMUMAB	13,00	1.156,46	1,41	21.197,91	14.573	6.624,91	3.950,43	2.674,48
En 2013 inician 2 pac con infliximab								
<b>TOTAL 2013</b>			208,16	<b>2.618.436,32</b>	<b>1.555.907</b>	<b>1.062.529,32</b>	<b>264.622,48</b>	<b>797.906,84</b>
<b>AR 2015</b>								
CERTOLIZUMAB	30,00	442,00	33,00	437.580,00	246.084	191.496,00	65.386,85	126.109,15
ETANERCEPT	2.600,00	4,67	70,46	855.525,32	554.835	300.690,32	79.732,97	220.957,35
ADALIMUMAB	26,00	502,98	35,17	459.934,97	245.295	214.639,97	26.629,37	188.010,60
RITUXIMAB	8,00	1.283,97	21,54	221.253,71	177.886	43.367,71	30.270,52	13.097,19
ABATACEPT SC	52,00	218,59	8,52	96.844,11	80.151	16.693,11	9.347,88	7.345,23
ABATACEPT IV	9.100,00	1,39	8,50	107.516,50	82.066	25.450,50	6.630,48	18.820,02
INFLIXIMAB 1º año 3mg/kg 210%)	336,00							
INFLIXIMAB 2º año 3mg/kg(80%)	1.176,00							
INFLIXIMAB+ BIOSIM	1.512,00	5,26	29,98	238.434,54	188.394	50.040,54	35.181,23	14.859,31
TOCILIZUMAB IV	7.280,00	1,75	25,35	322.959,00	185.996	136.963,00	37.081,14	99.881,86
TOCILIZUMAB SC	52,00	241,31	9,38	117.701,37	68.410	49.291,37	20.049,00	29.242,37
GOLIMUMAB	13,00	965,99	4,60	57.766,20	37.326	20.440,20	7.953,39	12.486,81
En 2015 inician 2 pac con infliximab y 4 con biosim infliximab								
<b>TOTAL 2015</b>			246,50	<b>2.915.515,72</b>	<b>1.866.443</b>	<b>1.049.072,72</b>	<b>318.262,83</b>	<b>730.809,89</b>

Tabla 38(Cont.): Cálculo de las variables dependientes económicas en artritis reumatoide por medicamento y total (años impares)

	Dosis teóricas/ año	Coste original (unidad o mg)	Pac. Dispensado medio anual	COSTE ANUAL TEÓRICO	GASTO REAL	COSTE TOTAL AHORRADO	AHORRO EN DTOS Y ABONOS	AHORRO EN OPTIMIZACIÓN
<b>AR 2017</b>								
CERTOLIZUMAB	30,00	442,00	44,48	589.804,80	335.283	254.521,80	73.441,00	181.080,80
ETANERCEPT	2.600,00	4,28	86,16	958.788,48	579.680	379.108,48	104.113,00	274.995,48
ADALIMUMAB	26,00	480,54	30,73	383.941,85	215.512	168.429,85	46.500,00	121.929,85
RITUXIMAB	8,00	1.261,77	29,51	297.878,66	242.484	55.394,66	47.876,00	7.518,66
ABATACEPT SC	52,00	218,59	12,86	146.175,50	102.692	43.483,50	25.486,00	17.997,50
ABATACEPT IV	9.100,00	1,37	10,21	127.288,07	90.261	37.027,07	14.979,00	22.048,07
INFLIXIMAB 1º año 3mg/kg 14%)	235,20							
INFLIXIMAB 2º año 3mg/kg(86%)	1.264,20							
INFLIXIMAB+ BIOSIM	1.499,40	4,18	27,68	173.484,18	92.414	81.070,18	43.842,00	37.228,18
TOCILIZUMAB IV	7.280,00	1,74	20,92	264.997,82	158.076	106.921,82	33.984,00	72.937,82
TOCILIZUMAB SC	52,00	243,91	28,90	366.547,95	240.921	125.626,95	47.191,00	78.435,95
GOLIMUMAB	13,00	921,63	11,38	136.345,94	96.171	40.174,94	20.119,00	20.055,94
BARICITINIB (envase)	13,00	706,06	0,33	3.029,00	2.508	521,00	580,00	-59,00
TOFACITINIB (envase)	13,00	706,06	0,42	3.855,09	7.600	-3.744,91	424,00	-4.168,91
En 2017 inician 4 pac con infliximab								
<b>TOTAL 2017</b>			303,58	<b>3.452.137,34</b>	<b>2.163.602</b>	<b>1.288.535,34</b>	<b>458.535,00</b>	<b>830.000,34</b>

Tabla 39: Resumen de la evolución de los costes ahorrados a lo largo del estudio en artritis reumatoide.

ARTRITIS REUMATOIDE	2009	%	2011	%	2013	%	2015	%	2017	%
COSTE PAC DISPENSAD MEDIO/AÑO (A)	10.798,00 €	95,00%	9.547,00	77,51%	7.491,00	59,55%	7.242,00	61,23%	7.116,00	61,29%
COSTE PAC AÑO TEÓRICO (B)	11.367 €	100,00%	12.317 €	100,00%	12.579 €	100,00%	11.828 €	100,00%	11.610 €	100,00%
DIFERENCIA COSTES (B)-(A)	568,51 €	5,00%	2.769,78 €	22,49%	5.087,96 €	40,45%	4.585,65 €	38,77%	4.493,95 €	38,71%
COSTE AHORRADO TOTAL	132.268,16 €	<b>0,58%</b>	574.193,00	<b>22,49%</b>	1.062.529,00	<b>40,45%</b>	1.049.073,00	<b>38,77%</b>	1.288.535,34	<b>38,71%</b>
DTO OFICIAL +ABONOS+ OTROS DTOS:	17.193,50 €	0,08%	254.837,19	9,98%	264.622,48	10,07%	318.262,83	11,76%	458.535,00	13,77%
DESCUENTO OFICIAL (RD 6/2010)	0,00 €	0,00%	191.500,79	7,50%	197.016,76	7,50%	202.938,51	7,50%	249.666,02	7,50%
OTROS DESCUENTOS Y ABONOS	17.193,50	0,08%	63.336,40	2,48%	67.605,72	2,57%	115.324,32	4,26%	208.868,98	6,27%
AHORRO EN OPTIMIZACIONES	115.074,00 €	<b>0,50%</b>	322.882,00	<b>12,51%</b>	797.907,00	<b>30,37%</b>	730.810,00	<b>27,01%</b>	830.000,34	<b>24,93%</b>

Figura 53: Evolución de las diferentes cantidades ahorradas y sus porcentajes a lo largo del estudio en artritis reumatoide.

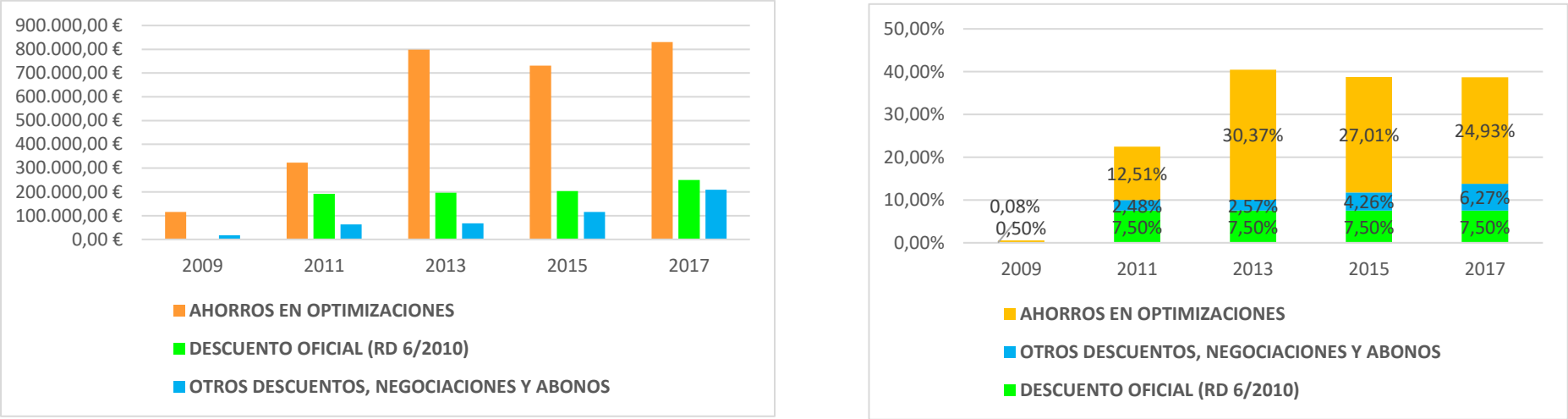
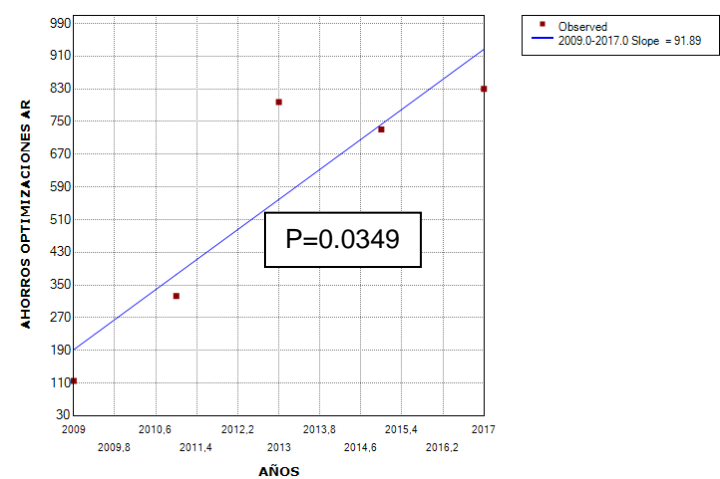


Figura 54: Gráfico de tendencia del ahorro en optimizaciones en artritis reumatoide.



### **5.5.2 Cálculo de las variables económicas en espondiloartritis axial y contribución porcentual de cada factor influyente estudiado**

Tanto las variables económicas dependientes para cada medicamento y año en SPA reflejadas detalladamente en la Tabla 40, y la evolución de los costes totales a lo largo del estudio resumidos en la Tabla 41, muestran un incremento en el coste ahorrado a lo largo del estudio, alcanzándose un total de 915.826€ en SPA en 2017, que equivaldría a un ahorro del 39,42% en relación al coste original de los tratamientos si tuviéramos en cuenta los costes originales de los medicamentos, del porcentaje obtenido de la diferencia entre el “coste por paciente medio anual real” vs “coste por paciente medio anual teórico” y reflejado en la Tabla 41. Estos valores incluyen el ahorro debido al descuento oficial del RD 4/2010 (174.261€), ahorros en bonificaciones y procedimientos negociados (166.062€) y ahorros como consecuencia de la optimización de los tratamientos (575.501€) en 2017.

La evolución de los diferentes ahorros en euros y en porcentaje ahorrado a lo largo de los años se representa gráficamente en la Figura 55. El incremento global del ahorro de 2009 a 2017 fue estadísticamente significativo ( $p=0,031$ ), aunque, el incremento que se produjo en el ahorro obtenido por la optimización de tratamientos, que fue ahorro más representativo, no tuvo significación estadística ( $p=0.059$ ), tal como se muestran en los gráficos de tendencia (Figura 56).



Tabla 40: Cálculo de las variables dependientes económicas en espondiloartritis axial por medicamento y total (años impares).

	Dosis teóricas/ año	Coste original (unidad o mg)	Pac. Dispensado medio anual	COSTE ANUAL TEÓRICO	GASTO REAL	COSTE TOTAL AHORRADO	AHORRO EN DTOS Y ABONOS	AHORRO EN OPTIMIZACIÓN
<b>ESPONDILOARTRITIS AXIAL 2009</b>								
<b>ADALIMUMAB</b>	26,00	526,16	20,16	275.792,03	253.931,00	21.861,03	389,49	21.471,54
<b>ETANERCEPT (mg)</b>	2.600,00	4,93	36,45	467.216,10	374.160,00	93.056,10	7.012,51	86.043,59
INFLIXIMAB 1º año 5mg/kg(25%pac)	700,00	5,57	48,05					
INFLIXIMAB 2º año 5mg/kg(75%pac)	1.837,50	5,57	48,05					
<b>INFLIXIMAB</b>	2.537,50	5,57	48,05	679.132,69	586.642,00	92.490,69	872,06	91.618,63
infiximab en 2009 inician 12 pac (25% del paciente medio anual)								
<b>TOTAL 2009</b>			200,76	1.422.140,82	1.214.733,00	207.407,82	8.274,06	199.133,76
<b>ESPONDILOARTRITIS AXIAL 2011</b>								
<b>ADALIMUMAB</b>	26,00	534,71	38,62	536.913,01	382.192	154.721,01	58.416,23	96.304,78
<b>ETANERCEPT (mg)</b>	2.600,00	4,88	40,16	509.550,08	310.905	198.645,08	37.278,48	161.366,60
INFLIXIMAB 1º año 5mg/Kg(15%)	420,00							
INFLIXIMAB 2º año 5mg/Kg(85%)	2.082,50							
<b>INFLIXIMAB</b>	2.502,50	5,58	45,29	632.427,30	508.955	123.472,30	59.165,37	64.306,93
<b>GOLIMUMAB</b>	13,00	1.133,42	7,83	115.370,82	66.411	48.959,82	48.969,20	-9,38
En 2011 inician 7 pac con Infiximab								
<b>TOTAL 2011</b>			131,90	1.794.261,20	1.268.463,00	525.798,20	203.829,28	321.968,92
<b>ESPONDILOARTRITIS AXIAL 2013</b>								
<b>ADALIMUMAB</b>	26,00	515,33	40,54	543.178,43	358.346	184.832,43	48.487,34	136.345,09
<b>ETANERCEPT (mg)</b>	2.600,00	4,93	45,62	584.757,16	332.342	252.415,16	37.614,10	214.801,06
INFLIXIMAB 1º año 5mg/Kg(25%)	700,00							
INFLIXIMAB 2º año 5mg/Kg(75%)	1.837,50							
<b>INFLIXIMAB 2ºAÑO + 25%</b>	2.537,50	5,74	49,46	720.397,27	427.517	292.880,27	75.424,81	217.455,46
<b>GOLIMUMAB</b>	13,00	1.156,46	27,28	410.126,97	271.933	138.193,97	96.196,65	41.997,32
En 2013 inician 7 pac con infiximab								
<b>TOTAL 2013</b>			162,90	2.258.459,83	1.390.138	868.321,83	257.722,90	610.598,93

Tabla 40 (Cont.): Cálculo de las variables dependientes económicas en espondiloartritis axial por medicamento y total (años impares)

	Dosis teóricas/ año	Coste original (unidad o mg)	Pac. Dispensado medio anual	COSTE ANUAL TEÓRICO	GASTO REAL	COSTE TOTAL AHORRADO	AHORRO EN DTOS Y ABONOS	AHORRO EN OPTIMIZACIÓN
<b>ESPONDILOARTRITIS AXIAL 2015</b>								
<b>ETANERCEPT (mg)</b>	2.600,00	4,67	46,54	565.088,68	338.650	226.438,68	48.176,07	178.262,61
<b>ADALIMUMAB</b>	26,00	502,98	43,46	568.347,28	344.613	223.734,28	67.694,37	156.039,91
INFLIXIMAB 1º año 5mg/Kg(17%)	476,00							
INFLIXIMAB 2º año 5mg/Kg(83%)	2.033,50							
<b>INFLIXIMAB</b>	2.509,50	5,26	57,69	761.506,27	465.612	295.894,27	119.679,94	176.214,33
<b>GOLIMUMAB</b>	13,00	965,99	33,79	424.330,43	287.653	136.677,43	59.058,00	77.619,43
<b>CERTOLIZUMAB</b>	30	442,00	4,96	65.769,60	47.159	18.610,60	12.685,61	5.924,99
<b>SECUKINUMAB</b>	0							
En 2015 inician 10 pac con infliximab								
<b>TOTAL 2015</b>			<b>186,44</b>	<b>2.385.042,26</b>	<b>1.483.687</b>	<b>901.355,26</b>	<b>307.293,99</b>	<b>594.061,27</b>
<b>ESPONDILOARTRITIS AXIAL 2017</b>								
<b>ETANERCEPT (mg)</b>	2.600,00	4,28	40,08	446.010,24	247.837	198.173,24	40.482,00	157.691,24
<b>ADALIMUMAB</b>	26,00	480,54	50,59	632.073,48	419.003	213.070,48	70.130,00	142.940,48
INFLIXIMAB 1º año 5mg/Kg(9%)	252,00							
INFLIXIMAB 2º año 5mg/Kg(91%)	2.229,50							
<b>INFLIXIMAB</b>	2.481,50	4,18	56,11	582.010,51	300.692	281.318,51	119.174,00	162.144,51
<b>GOLIMUMAB</b>	13,00	921,63	48,54	581.566,96	399.045	182.521,96	82.217,00	100.304,96
<b>CERTOLIZUMAB</b>	30	442,00	5,33	70.675,80	49.403	21.272,80	10.795,00	10.477,80
<b>SECUKINUMAB</b>	15	572,92	10,33	88.773,95	69.305	19.468,95	17.526,00	1.942,95
En 2017 inician 5 pac con infliximab (11%de los pac totales)								
<b>TOTAL 2017</b>			<b>210,98</b>	<b>2.401.110,95</b>	<b>1.485.285</b>	<b>915.825,95</b>	<b>340.324,00</b>	<b>575.501,95</b>

**Tabla 41: Resumen de la evolución de los costes ahorrados a lo largo del estudio en espondiloartritis axial.**

<b>ESPONDILOARTRITIS AXIAL</b>	<b>2009</b>	<b>%</b>	<b>2011</b>	<b>%</b>	<b>2013</b>	<b>%</b>	<b>2015</b>	<b>%</b>	<b>2017</b>	<b>%</b>
COSTE PAC DISPENSADO MEDIO/AÑO (A)	11.606,00 €	85,41%	9.617,00	70,70%	8.538,00	61,58%	7.969,00	62,29%	7.077,00	60,58%
COSTE DISPENSADO MEDIO TEÓRICO (B)	13.588 €	100,00%	13.603 €	100,00%	13.864 €	100,00%	12.793 €	100,00%	11.681 €	100,00%
DIFERENCIA COSTES (B)-(A)	1.982,19 €	14,59%	3.986,19 €	29,30%	5.326,09 €	38,42%	4.823,54 €	37,71%	4.604,32 €	39,42%
<b>COSTE AHORRADO GLOBAL</b>	<b>207.407,82 €</b>	<b>14,59%</b>	<b>525.798,00</b>	<b>29,30%</b>	<b>868.322,00</b>	<b>38,42%</b>	<b>901.355,00</b>	<b>37,71%</b>	<b>915.825,95</b>	<b>39,42%</b>
DTO OFICIAL +ABONOS+DTOS:	8.274,06 €	0,58%	203.829,28	11,36%	257.722,90	11,40%	307.293,99	12,85%	340.324,00	14,65%
DESCUENTO OFICIAL (RD 6/2010)	0,00 €	0,00%	134.574,51	7,50%	169.521,59	7,50%	179.286,58	7,50%	174.261,16	7,50%
OTROS DESCUENTOS, NEGOCIACIONES Y ABONOS	17.193,50 €	1,21%	69.254,77	3,86%	88.201,31	3,90%	128.007,41	5,35%	166.062,84	7,15%
<b>AHORROS EN OPTIMIZACIONES</b>	<b>199.133,76 €</b>	<b>14,01%</b>	<b>321.969,00</b>	<b>17,94%</b>	<b>610.599,00</b>	<b>27,01%</b>	<b>594.062,00</b>	<b>24,85%</b>	<b>575.501,95</b>	<b>24,77%</b>

**Figura 55: Evolución de las diferentes cantidades ahorradas y sus porcentajes a lo largo del estudio en espondiloartritis axial.**

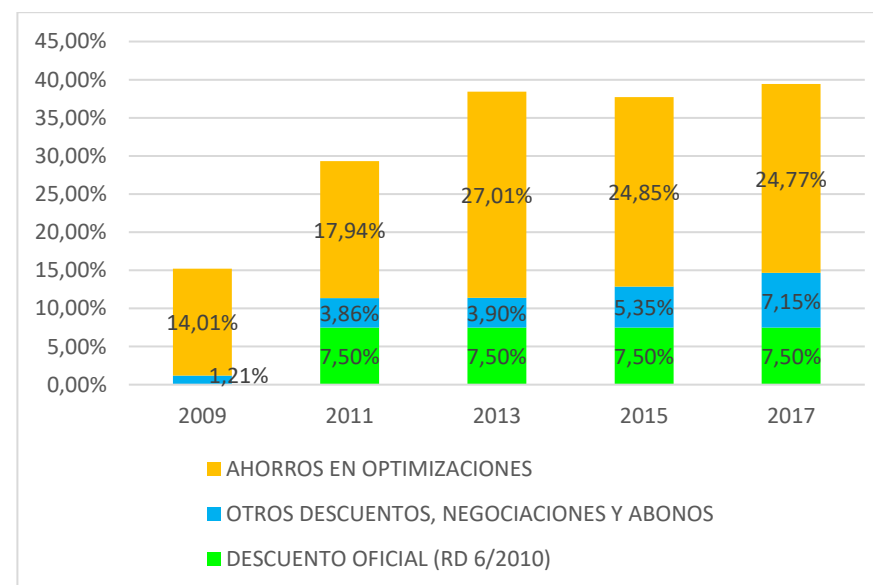
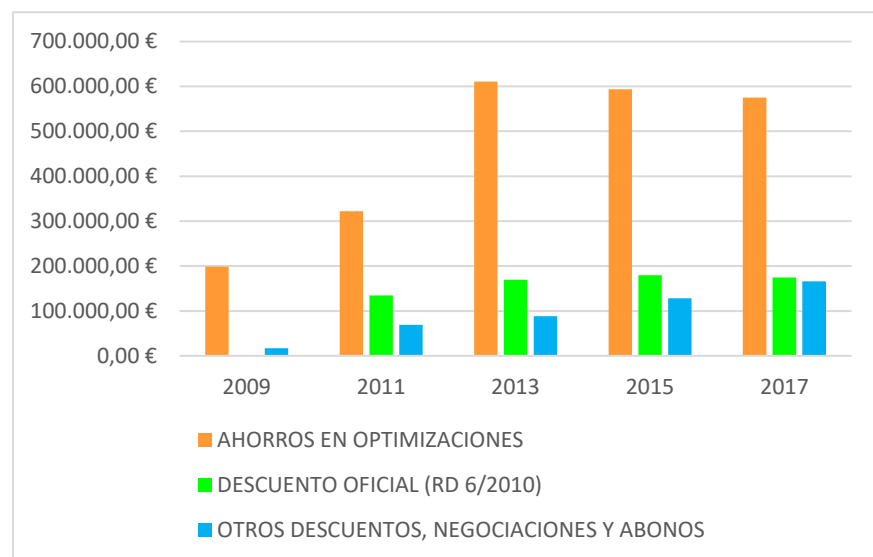
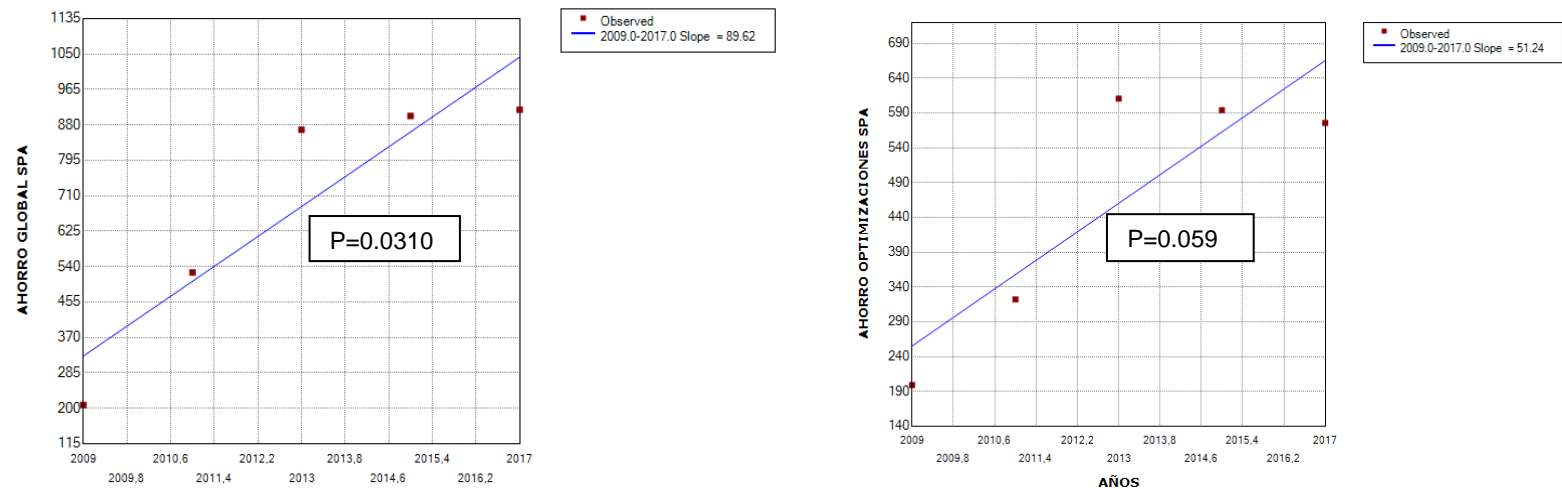


Figura 56: Gráficos de tendencia del ahorro global y el ahorro en optimizaciones en espondiloartritis axial.



### **5.5.3 Cálculo de las variables económicas en artritis reumatoide psoriásica y contribución porcentual de cada factor influyente estudiado**

Tanto las variables económicas dependientes para cada medicamento y año en APs reflejadas en la Tabla 42, y la evolución de los costes totales a lo largo del estudio resumidos en la Tabla 43, muestran un incremento en el coste ahorrado a lo largo del estudio, alcanzándose un total de 363.477€ en APs en 2017, que equivaldría a un ahorro del 39,48% en relación al coste original de los tratamientos si tuviéramos en cuenta los costes originales de los medicamentos, del porcentaje obtenido de la diferencia entre el “coste por paciente medio anual real” vs “coste por paciente medio anual teórico” y reflejado en la Tabla 43. Estos valores incluyen el ahorro debido al descuento oficial del RD 4/2010 (69.056€), ahorros en bonificaciones y procedimientos negociados (49.548€) y ahorros como consecuencia de la optimización de los tratamientos (244.872€) en 2017.

La evolución de los diferentes ahorros en euros y en porcentaje ahorrado a lo largo de los años se representan gráficamente en la Figura 57. El incremento global del ahorro de 2009 a 2017 fue estadísticamente significativo ( $p=0,01407$ ), así como el incremento que se produjo en el ahorro obtenido por la optimización de tratamientos, que fue ahorro más representativo, ( $p=0.0392$ ), tal como se muestran en los gráficos de tendencia (Figura58).

Tabla 42: Cálculo de las variables dependientes económicas en artritis psoriásica por medicamento y total (años impares)

	Dosis teóricas/ año	Coste original (unidad o mg)	Pac. Dispensado medio anual	COSTE ANUAL TEÓRICO	GASTO REAL	COSTE TOTAL AHORRADO	AHORRO EN DTOS Y ABONOS	AHORRO EN OPTIMIZACIÓN
<b>ARTRITIS PSORIÁSICA 2009</b>								
ADALIMUMAB	26,00	526,16	4,33	59.235,09	54.567,00	4.668,09	83,69	4.584,40
ETANERCEPT (mg)	2.600,00	4,93	14,00	179.452,00	158.727,00	20.725,00	2.958,86	17.766,14
INFLIXIMAB 1º año 5mg/Kg(20%pac)	560,00	5,57	14,84	46.288,93			5,56	180.163,00
INFLIXIMAB 2º año 5mg/kg(80%pac)	1.960,00	5,57	14,84	162.011,25			5,56	180.163,00
INFLIXIMAB MEDIO	2.520,00	5,57	14,84	208.300,18	180.163,00	28.137,18	267,82	27.869,36
IFX en 2009 inician 3 pac (aprox 54% del paciente medio anual)								
<b>TOTAL 2009</b>			33,17	446.987,27	393.457,00	53.530,27	3.310,37	50.219,90
<b>ARTRITIS PSORIÁSICA 2011</b>								
ADALIMUMAB	26,00	534,71	11,08	154.039,26	120.305	33.734,26	18.410,80	15.323,46
ETANERCEPT (mg)	2.600,00	4,88	20,41	258.962,08	190.264	68.698,08	22.803,76	45.894,32
INFLIXIMAB 1º año 5mg/Kg	0,00	5,65						
INFLIXIMAB 2º año 5mg/kg(100%)	2.450,00	5,65						
INFLIXIMAB (mg)	2.450,00	5,58	13,95	190.710,45	138.073	52.637,45	15.976,41	36.661,04
GOLIMUMAB	13,00	1.133,42	1,66	24.459,20	15.585	8.874,20	9.377,08	-502,88
En 2011 inician 0 pac con IFX								
<b>TOTAL 2011</b>			47,10	628.170,99	464.227,00	163.943,99	66.568,05	97.375,94
<b>ARTRITIS PSORIÁSICA 2013</b>								
ADALIMUMAB	26,00	515,33	11,91	159.577,09	106.696	52.881,09	14.312,91	38.568,18
ETANERCEPT (mg)	2.600,00	4,93	22,97	294.429,46	153.355	141.074,46	17.283,50	123.790,96
INFLIXIMAB 1º año 5mg/Kg(10%)	280,00							
INFLIXIMAB 2º año 5mg/kg(90%)	2.205,00							
INFLIXIMAB 2ºAÑO + 25%	2.485,00	5,74	13,62	194.274,32	109.914	84.360,32	19.232,49	65.127,83
GOLIMUMAB	13,00	1.156,46	6,50	97.720,87	67.746	29.974,87	23.973,30	6.001,57
En 2013 inician 1 pac con IFX								
<b>TOTAL 2013</b>			55,00	746.001,74	437.711	308.290,74	74.802,20	233.488,54

Tabla 42(Cont.): Cálculo de las variables dependientes económicas en artritis psoriásica por medicamento y total (años impares)

	Dosis teóricas/ año	Coste original (unidad o mg)	Pac. Dispensado medio anual	COSTE ANUAL TEÓRICO	GASTO REAL	COSTE TOTAL AHORRADO	AHORRO EN DTOS Y ABONOS	AHORRO EN OPTIMIZACIÓN
<b>ARTRITIS PSORIASICA 2015</b>								
ADALIMUMAB	26,00	502,98	12,42	162.422,30	98.750	63.672,30	12.631,18	51.041,12
ETANERCEPT (mg)	2.600,00	4,67	24,08	292.379,36	144.800	147.579,36	20.762,70	126.816,66
INFLIXIMAB 1º año 5mg/Kg(10%)	0,00							
INFLIXIMAB 2º año 5mg/Kg(90%)	2.450,00							
INFLIXIMAB 2ºAÑO + 25%	2.450,00	5,26	14,48	186.603,76	86.922	99.681,76	23.808,44	75.873,32
GOLIMUMAB	13,00	965,99	7,08	88.909,72	56.281	32.628,72	12.014,70	20.614,02
CERTOLIZUMAB	30	442,00	0,96	12.729,60	6.265	6.464,60	1.678,98	4.785,62
SECUKINUMAB	0	0,00	0,00					
En 2015 inician 0 pac con IFX								
<b>TOTAL 2015</b>			<b>59,02</b>	<b>743.044,74</b>	<b>393.018</b>	<b>350.026,74</b>	<b>70.896,00</b>	<b>279.130,74</b>
<b>ARTRITIS PSORIASICA 2017</b>								
ADALIMUMAB	26,00	480,54	17,58	219.645,22	149.870	69.775,22	20.592,00	49.183,22
ETANERCEPT (mg)	2.600,00	4,28	28,48	316.925,44	161.365	155.560,44	23.253,00	132.307,44
INFLIXIMAB 1º año 5mg/Kg(13%)	364,00							
INFLIXIMAB 2º año 5mg/Kg(87%)	2.131,50							
INFLIXIMAB	2.495,50	4,18	12,56	131.015,75	66.150	64.865,75	24.206,00	40.659,75
GOLIMUMAB	13,00	921,63	11,22	134.428,95	89.711	44.717,95	18.376,00	26.341,95
CERTOLIZUMAB	30	442,00	1,02	13.525,20	11.644	1.881,20	2.540,00	-658,80
SECUKINUMAB (30% a dosis min)	24	572,92	10,10	138.875,81	110.921	27.954,81	28.897,00	-942,19
USTEKINUMAB (1º año)	5	2.827,00	0,41	5.795,35	7.073	-1.277,65	741,00	-2.018,65
En 2017 inician 1 pac con IFX								
SECU: En 2017 5/17 (30%) pac a dosis mínima								
<b>TOTAL 2017</b>			<b>81,37</b>	<b>960.211,72</b>	<b>596.734</b>	<b>363.477,72</b>	<b>118.605,00</b>	<b>244.872,72</b>

**Tabla 43: Resumen de la evolución de los costes ahorrados a lo largo del estudio en artritis psoriásica.**

<b>ARTRITIS PSORIÁSICA</b>	<b>2009</b>	<b>%</b>	<b>2011</b>	<b>%</b>	<b>2013</b>	<b>%</b>	<b>2015</b>	<b>%</b>	<b>2017</b>	<b>%</b>
COSTE PAC DISPENSADO MEDIO/AÑO (A)	11.862,00 €	88,06%	9.856,00	72,27%	7.958,00	58,24%	6.744,00	52,20%	7.332,00	60,52%
COSTE DISPENSADO MEDIO TEÓRICO (B)	13.471,00 €	100,00%	13.637,00	100,00%	13.664,00	100,00%	12.920,00	100,00%	12.114,27	100,00%
DIFERENCIA COSTES (B)-(A)	1.609,00 €	11,94%	3.781,00 €	27,73%	5.706,00 €	41,76%	6.176,00 €	47,80%	4.782,27 €	39,48%
<b>COSTE AHORRADO GLOBAL</b>	<b>53.530,27 €</b>	<b>11,94%</b>	<b>163.944,00</b>	<b>27,73%</b>	<b>308.291,00</b>	<b>41,76%</b>	<b>350.027,00</b>	<b>47,80%</b>	<b>363.477,72</b>	<b>39,48%</b>
DTO OFICIAL +ABONOS+DTOS:	3.310,37 €	0,74%	66.568,50	11,26%	74.802,20	10,13%	70.896,00	9,68%	118.605,00	12,88%
DESCUENTO OFICIAL (RD 6/2010)	0,00 €	0,00%	44.347,48	7,50%	55.369,19	7,50%	54.918,42	7,50%	69.056,14	7,50%
OTROS DESCUENTOS, NEGOCIACIONES Y ABONOS	17.193,50 €	3,84%	22.221,02	3,76%	19.433,01	2,63%	15.977,58	2,18%	49.548,86	5,38%
<b>AHORROS EN OPTIMIZACIONES</b>	<b>50.219,90 €</b>	<b>11,21%</b>	<b>97.376,00</b>	<b>16,47%</b>	<b>233.489,00</b>	<b>31,63%</b>	<b>279.131,00</b>	<b>38,12%</b>	<b>244.872,72</b>	<b>26,59%</b>

**Figura 57: Evolución de las diferentes cantidades ahorradas y sus porcentajes a lo largo del estudio en artritis psoriásica.**

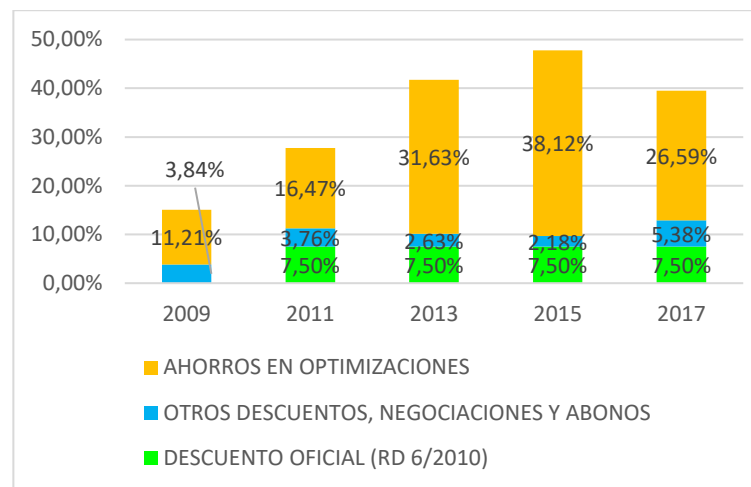
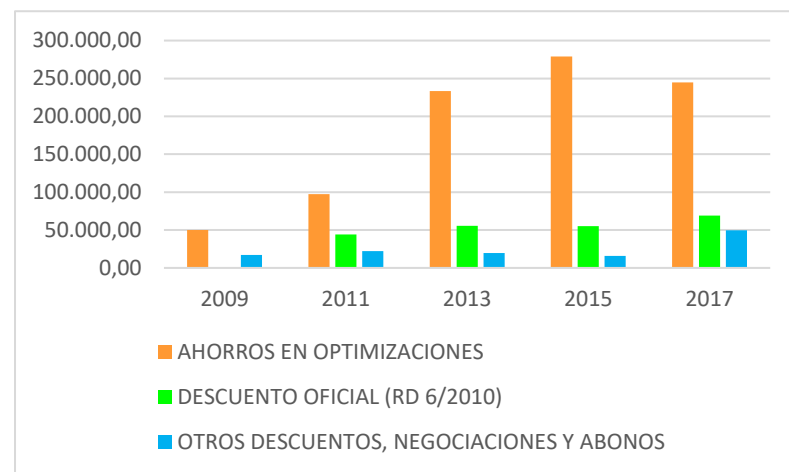
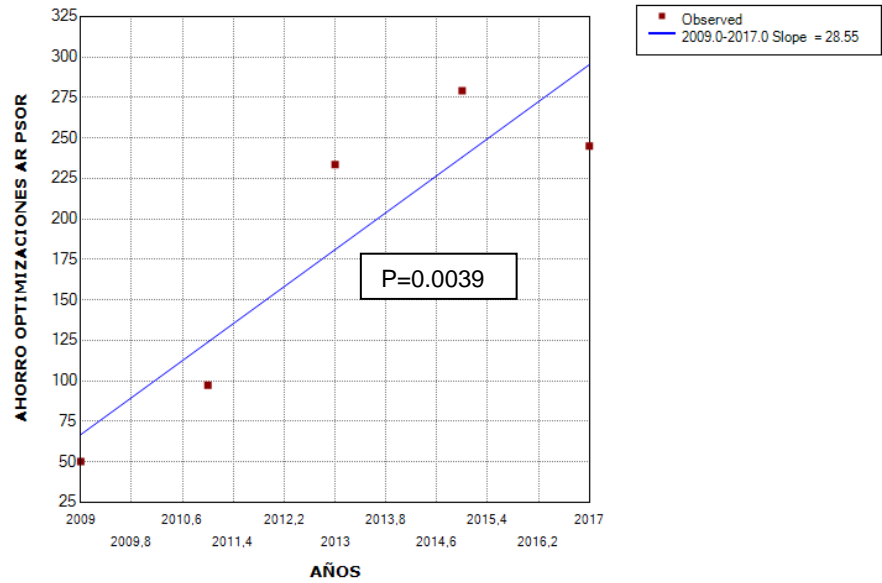
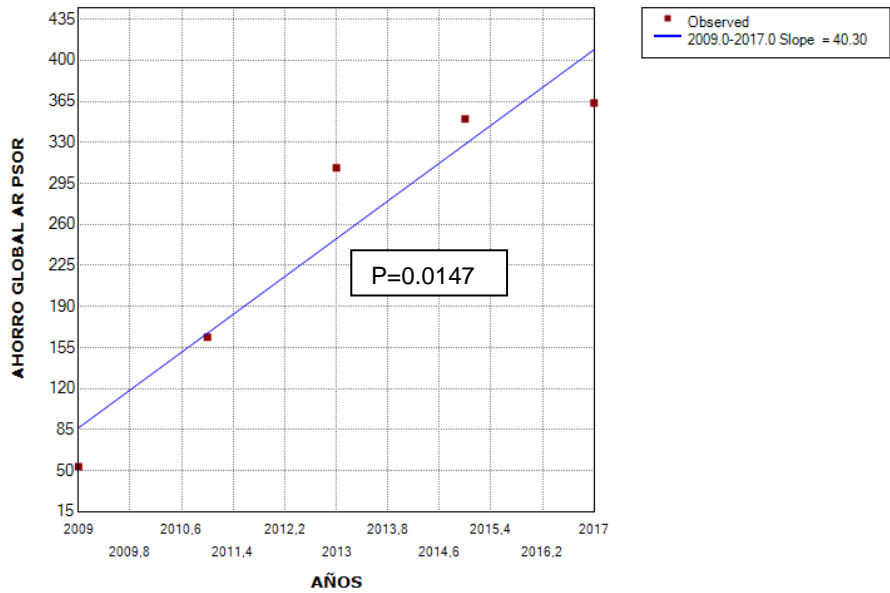




Figura 58: Gráficos de tendencia del ahorro global y el ahorro en optimizaciones en artritis psoriásica.



## **5.6 RESULTADOS EN SALUD POR PATOLOGÍA**

### **5.6.1 Mejoría clínica en los pacientes con terapias optimizadas *versus* pacientes sin terapias optimizadas en artritis reumatoide, espondiloartritis axial y artritis psoriásica**

Los parámetros clínicos de los pacientes con AR, SPA y APs se reflejan en la Tabla 44, Tabla 45, y Tabla 46, respectivamente. En cada una de ellas podemos observar los parámetros clínicos más representativos de cada enfermedad, tanto para los pacientes con terapias optimizadas como no optimizadas. Se realizó la comparativa pacientes optimizados *versus* no optimizados para los años 2013 y 2017 que corresponden al periodo medio y año final de este estudio, donde ya existía un número suficiente de pacientes con terapias optimizadas para poder hacer el análisis estadístico, ya que en 2009, año del inicio del estudio, apenas existían pacientes optimizados.

El análisis estadístico para cada patología muestra que los valores de los parámetros clínicos de los pacientes con terapias optimizados son inferiores a los valores de los parámetros clínicos de los pacientes no optimizados, y estas diferencias son estadísticamente significativas para todos los parámetros estudiados, excepto para la PCR y VSG en las tres patologías. Es decir, los pacientes con terapias optimizados tienen una actividad clínica de la enfermedad menor que la de los pacientes no optimizados. Así los pacientes optimizados en 2013 y 2017 poseen una inactividad o baja actividad de su enfermedad reflejados en los parámetros DAS28 y SDAI en AR y APs (Tabla 44 y Tabla 46) en relación a los pacientes con terapias no optimizadas. Los pacientes con SPA muestran a través de los parámetros BASDAI y ASDAS control clínico de la enfermedad en el grupo de pacientes con terapias optimizadas en relación a los parámetros clínicos de los pacientes no optimizados (Tabla 45).

**Tabla 44: Características clínicas de los pacientes con tratamientos optimizados y no optimizados en artritis reumatoide.**

Parámetros clínicos Artritis Reumatoide	2013			p(*)	2017			p(*)
	Rango	Media	DS		Rango	Media	DS	
<b>DAS 28 pacientes optimizados</b>	(0,81-5,55)	2,77	0,97	<b>&lt;0.001</b>	(0,59-5,46)	2,64	0,96	<b>&lt;0.001</b>
DAS 28 pacientes no optimizados	(0,99-7,00)	4,00	1,25		(0,90-6,82)	3,61	1,34	
<b>SDAI pacientes optimizados</b>	(0,01-30,41)	6,11	6,02	<b>&lt;0.001</b>	(0,1-23,13)	5,42	4,93	<b>&lt;0.001</b>
SDAI pacientes no optimizados	(0,01-66,85)	16,96	12,38		(0,1-46,5)	13,06	10,64	
<b>VGP pacientes optimizados</b>	(0-91)	20,77	23,33	<b>&lt;0.001</b>	(0-77)	18,57	21,61	<b>&lt;0.001</b>
VGP pacientes no optimizados	(0-88)	39,28	24,98		(0-100)	35,57	27,03	
<b>VGM pacientes optimizados</b>	(0-67)	11,48	13,2	<b>&lt;0.001</b>	(0-75)	11,16	12,84	<b>&lt;0.001</b>
VGM pacientes no optimizados	(0-75)	30,35	21,17		(0-95)	26,66	21,96	
<b>PCR pacientes optimizados</b>	(0-42,4)	3,38	5,5	<b>0,004</b>	(0-48,9)	4,7	7,93	0,244
PCR pacientes no optimizados	(0-115)	9,44	17,39		(0-137)	7,65	15,54	
<b>VSG pacientes optimizados</b>	(3-63)	17,62	11,93	0,553	(2-76)	19,31	14,22	0,197
VSG pacientes no optimizados	(4-58)	19,68	13,93		(2-107)	22,63	17,47	

Datos expresando en Rango, Media y desviación estándar (DS)

DAS- 28 Disease Activity Score SDAI: Simplified Disease Activity Index

VGP: Valoración Global Paciente; VGM: Valoración Global Médico; PCR: Proteína C Reactiva; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

Significación estadística p<0,05; (\*) Test Mann-Whitney U

**Tabla 45: Características clínicas de los pacientes con tratamientos optimizados y no optimizados en espondiloartritis axial.**

Parámetros clínicos	2013			p(*)	2017			p(*)
	Rango	Media	DS		Rango	Media	DS	
<b>DAS 28 pacientes optimizados</b>	(0,42-4,93)	2,15	0,82	<b>&lt;0.001</b>	(0,77-4,39)	2,03	0,78	<b>&lt;0.001</b>
DAS 28 pacientes no optimizados	(1,26-6,26)	2,99	1,12		(0,97-5,48)	2,65	1,01	
<b>BASDAI pacientes optimizados</b>	(0-7,7)	2,84	2,01	<b>&lt;0.001</b>	(0-7,9)	2,42	1,97	<b>&lt;0.001</b>
BASDAI pacientes no optimizados	(0-9,2)	4,88	2,39		(0,02-4,32)	4,32	2,48	
<b>ASDAS pacientes optimizados</b>	(0-4,11)	1,89	0,93	<b>&lt;0.001</b>	(0,02-3,61)	1,55	0,99	<b>&lt;0.001</b>
ASDAS pacientes no optimizados	(0,40-5,59)	2,76	1,13		(0,31-5,53)	2,47	1,16	
<b>VGP pacientes optimizados</b>	(0-80)	32,52	23,16	<b>&lt;0.001</b>	(0-80)	26,26	23,75	<b>&lt;0.001</b>
VGP pacientes no optimizados	(0-100)	52,32	25,26		(0-100)	46,14	26,6	
<b>VGM pacientes optimizados</b>	(0-65)	16,23	14,18	<b>&lt;0.001</b>	(0-50)	12,51	11,15	<b>&lt;0.001</b>
VGM pacientes no optimizados	(0-95)	36,13	21,31		(0-95)	27,06	19,46	
<b>PCR pacientes optimizados</b>	(0-104)	5,26	12,49	0,147	(0,03-63,36)	4,24	8,21	0,027
PCR pacientes no optimizados	(0-212)	12,03	29,46		(0-68,42)	7,09	10,05	
<b>VSG pacientes optimizados</b>	(1-57)	10,89	9,38	0,085	(2-88)	11,96	12,55	0,143
VSG pacientes no optimizados	(4-75)	16	15,83		(2-62)	14,62	12,38	

Datos expresados en Rango, Media y desviación estándar (DS)

DAS- 28 Disease Activity Score ; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index

VGP: Valoración Global Paciente; VGM: Valoración Global Médico; PCR: Proteína C Reactiva; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular,

Significación estadística p<0,05; (\*)Test Mann-Whitney U

**Tabla 46: Características clínicas de los pacientes con tratamientos optimizados y no optimizados en artritis psoriásica.**

Parámetros clínicos	2013			p(*)	2017			p(*)
	Rango	Media	DS		Rango	Media	DS	
<b>DAS 28 pacientes optimizados</b>	(0,76-5,54)	2,52	1,09	<b>0,005</b>	(0,28-4,81)	1,3	0,75	<b>0,008</b>
DAS 28 pacientes no optimizados	(1,73-5,36)	3,39	0,99		(0,45-6,41)	3,01	1,34	
<b>ASDAS pacientes optimizados</b>	(0-3,87)	1,64	0,97	0,108	(0,17-2,93)	1,55	0,82	0,37
ASDAS pacientes no optimizados	(0,78-3,70)	2,23	0,94		(0,23-4,37)	1,89	1,08	
<b>SDAI pacientes optimizados</b>	(0,1-17,02)	5,29	4,59	<b>0,001</b>	(0,1-15,06)	5,5	4,71	<b>0,006</b>
SDAI pacientes no optimizados	(0,24-24,8)	11,59	6,77		(0,14-56,92)	11,02	10,76	
<b>VGP pacientes optimizados</b>	(0-71)	26,17	20,51	<b>0,001</b>	(0-60)	21,91	17,64	<b>0,003</b>
VGP pacientes no optimizados	(0-80)	47,19	22,38		(0-100)	38,17	25,68	
<b>VGM pacientes optimizados</b>	(0-45)	10,65	11,53	<b>0,001</b>	(0-70)	15,57	16,83	<b>0,010</b>
VGM pacientes no optimizados	(0-70)	29	18,68		(0-75)	26,67	20,68	
<b>PCR pacientes optimizados</b>	(0-10,2)	2,14	2,41	0,259	(0,04-22,66)	3,78	5,44	0,814
PCR pacientes no optimizados	(0-103)	9,48	24,04		(0,03-75,24)	5,11	11,09	
<b>VSG pacientes optimizados</b>	(3-71)	15,81	14,73	0,214	(1-45)	13,83	12,97	0,419
VSG pacientes no optimizados	(3-63)	19,22	14,22		(4-46)	13,18	9,52	

Datos expresados en Rango, Media y desviación estándar (DS)

DAS- 28 Disease Activity Score ; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; SDAI: Simplified Disease Activity Index

VGP: Valoración Global Paciente; VGM: Valoración Global Médico; PCR: Proteína C Reactiva; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular,

Significación estadística p<0,05; (\*) Mann-Whitney U

## DISCUSIÓN

---

### **6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN**

Las características demográficas de los pacientes analizados en AR y espondiloartropatías muestran un patrón característico, siendo más prevalente el género femenino en AR y el masculino en SPA y APs (6,133). También se confirma, el base a la alta prevalencia de pacientes con HLB-27+, entorno al 72,8% y 74,2%, que la EA es la patología prototipo en SPA (134).

El número de pacientes absoluto a lo largo del estudio ha ido incrementándose a lo largo de los nueve años de estudio en cada una de las patologías. Nuevos pacientes han ido incorporándose a lo largo de los años y otros han persistido desde el inicio hasta el final del estudio.

El análisis estadístico de los parámetros clínicos analizados en las patologías SPA y APs, muestran la ausencia de significación estadística, es decir son poblaciones comparables a lo largo del estudio, por lo que los resultados obtenidos no pueden atribuirse a posibles diferencias en los parámetros clínicos de los pacientes, al no existir dichas diferencias. No podemos afirmar lo mismo en AR, donde aunque todos los parámetros clínicos excepto DAS28 mostraron ausencia de significación estadística, precisamente es DAS28 el parámetro clínico más representativo en esta patología.

## **6.2 EVOLUCIÓN GLOBAL DEL GASTO ANUAL, NÚMERO DE PACIENTE DISPENSADO MEDIO Y COSTE DEL PACIENTE MEDIO ANUAL POR PATOLOGÍA, Y POR PRINCIPIO ACTIVO EN CADA PATOLOGÍA.**

A lo largo de los nueve años del periodo de estudio, la evolución del número de paciente dispensado medio anual, tanto en AR, SPA como APs, ha experimentado un incremento a lo largo del tiempo (Figura 15, Figura 19 y Figura 23, respectivamente), mientras que, de forma inversa, se producía un descenso en el coste por paciente medio anual (Figura 16, Figura 20 y Figura 24, respectivamente). Este descenso fue estadísticamente significativo en AR hasta 2013, en APs hasta 2015 y en todo el periodo de estudio en SPA, tal como muestran los gráficos de tendencias (Figura 17, Figura 25 y Figura 21, respectivamente). Posiblemente, la causa de este comportamiento, especialmente más patente en AR, sea la introducción, en su momento, de medicamentos como GOLi, TCZ SC, ABA SC, e inhibidores JAK, ya que los ahorros obtenidos en la adquisición de medicamentos y en la optimización de dosis y pautas de tratamientos, no pudieron compensar la entrada de estos nuevos medicamentos, ni el incremento paralelo del número de pacientes en tratamiento con estos medicamentos, ya que como mínimo para hacer una optimización de tratamientos en estos pacientes han de transcurrir al menos un año desde el inicio del tratamiento, tras alcanzar la remisión o baja actividad clínica sostenida de la enfermedad. La evolución del gasto anual en fármacos biológicos haya seguido una leve tendencia descendente en AR y ascendente en SPA y APs (Figura 14, Figura 18 y Figura 22, respectivamente), posiblemente porque el incremento del número de pacientes fue mucho más acusado en las patologías SPA y APs, lo cual afectó más que en AR en incremento del gasto global de biológicos en estas dos primeras patologías. Este mismo comportamiento se observó en el consumo de los tratamientos biológicos en pacientes con PSO en un estudio similar que realizamos en nuestro hospital años atrás (135) y un estudio publicado recientemente para SPA (136).

Al analizar la evolución de estas variables en cada principio activo de cada una de las patologías estudiadas, observamos exactamente el mismo patrón descrito en el párrafo anterior con las mismas tendencias. Aunque estas variaciones en la evolución del coste anual por

paciente dispensado medio son acusadas en ciertos fármacos como IFX, ADA, ETA, ABA IV Y TOCI en AR (Tabla 12), con diferencias estadísticamente significativas en relación al coste anual por paciente dispensado medio tal como se refleja en los gráficos de tendencia correspondientes a estos fármacos, IFX, ETA y ADA en SPA (Tabla 13) e, IFX, ETA, ADA Y GOLI en APs (Tabla 14). Son estos fármacos precisamente los que se optimizan en mayor proporción y con considerables ahorros en la adquisición de los mismos.

Y es que con la introducción de nuevos fármacos y el incremento de los pacientes tratados a lo largo del estudio en cada patología, cabría esperar un incremento en el coste anual por paciente dispensado medio, pero observamos una disminución por lo que emerge la hipótesis de la presencia de factores que motivaron dicha disminución y que se discutirán a continuación.

### 6.3 FACTORES QUE HAN INFLUIDO EN LA EVOLUCIÓN DE LOS COSTES Y CUANTIFICACIÓN DE LOS MISMOS

- **Ahorro en adquisición de medicamentos y de fármacos biológicos biosimilares**

A lo largo de este estudio, un factor fundamental en la evolución de los costes por paciente dispensado medio y del gasto anual en cada patología, sin duda fueron los descuentos obtenidos en base a diferentes procedimientos en la adquisición de los medicamentos biológicos analizados en esta tesis doctoral. Así, la deducción oficial del 7,5% que entró en vigor en junio de 2010, consecuencia de un real decreto ley para la racionalización del gasto farmacéutico (105), y otro en el que se adoptan medidas extraordinarias para reducir el déficit público (131), junto con otros procedimientos de compras de medicamentos definidos en la Ley de contratos de administraciones públicas (101) y en el texto Refundido de la Ley de Contratos del Sector Público (RDL 3/2011) (102), han ido proporcionando unos “ahorros en adquisiciones” diferentes para cada uno de los fármacos biológicos en cada año analizado basados en descuentos oficiales y/o acuerdos Marco u otros descuentos del proveedor y bonificaciones (ver de la Tabla 15 a la Tabla 23), dando lugar a cambios en el “coste real” respecto al “coste original” y PVL de los medicamentos.

En general, conforme avanzamos en el periodo de estudio, estos ahorros en adquisiciones van aumentando progresivamente en los medicamentos comercializados inicialmente en el tratamiento de estas patologías como INF, ADA, ETA, ABA y TOCI obteniéndose, además, diferentes bonificaciones anualmente, especialmente en los tres primeros. Pero observamos que la entrada de nuevos medicamentos como CTZ y GOLI va acompañada de una reducción del precio mediante bonificaciones o acuerdos, motivada por la competencia existente, donde los laboratorios deben hacer importantes descuentos y/o bonificaciones para lograr introducir nuevos productos biológicos en los hospitales a menor precio de su coste original (137). Esta apreciación se hace más patente en los medicamentos introducidos recientemente como SECU, USTE, TOFA y BARI.

En relación al ahorro en adquisiciones, un aspecto importante es la introducción de biosimilares en el mercado que ofrecen un ahorro sustancial en relación al fármaco de



referencia (138). Así la introducción de IFX biosimilar en Europa central supuso una reducción del 20-25% respecto a IFX de referencia (139) o de un 20% en Irlanda (140) y hasta un 60-70% de descuento en Dinamarca y Noruega(141).

El ahorro en adquisiciones en base a la compra de biosimilares cobra gran importancia en los últimos años de nuestro estudio en ciertos medicamentos como INF a finales de 2015 en adelante, y ETA y RTX en 2017, por la incorporación de sus biosimilares en el hospital. En España, en el momento que el biosimilar se introduce, desaparece la deducción oficial del 7,5%, entrando en vigor el RD-Ley 16/2012, donde el precio de los biológicos de referencia debe igualarse al precio más bajo de su correspondiente agrupación homogénea (74), aplicando generalmente un descuento promedio del 30% (73,142). Nuestros datos de IFX biosimilar en 2015 y 2016, y ETA biosimilar en 2017 están en consonancia con este porcentaje (Tabla 31 y Tabla 32). Aunque el descuento de IFX biosimilar en 2017 fue superior, alcanzando el 43,10%. Como consecuencia, también se incrementa el descuento en el biológico de referencia al instaurarse un proceso de competencia directa entre precios con la entrada del biológico biosimilar (73,137,143).

- **Optimización de tratamientos biológicos**

Otro factor fundamental a tener en cuenta, y básico en nuestro estudio, es la optimización de tratamientos biológicos llevada a cabo en pacientes que mejoran y entran en fase de remisión clínica sostenida o baja actividad, y que consiste en reducir de la dosis administrada o ampliar el intervalo entre dos dosis (82), contribuyendo a reducir costes asociados a estos tratamientos (83). Esta optimización de tratamientos puede realizarse en práctica clínica tal como recomiendan las guías de práctica clínica (27,58) o con la ayuda de la monitorización de niveles de fármaco biológicos y/o anticuerpos en sangre, más conocida como TDM, ajustando individualmente la dosis del medicamento (84,85). Existen estudios que demuestran que la optimización de anti-TNF es efectiva para mantener la remisión y la mayoría de los pacientes mantienen baja actividad de la enfermedad no presentan diferencias entre los que usan dosis reducidas o dosis según ficha técnica (82,144–146).

La determinación de niveles de fármacos biológicos en sangre y/o anticuerpos inició en 2010 con la determinación de IFX, ADA y ETA, y se convirtió en una práctica habitual a partir

de 2011 (88,95–98). Posteriormente, TCZ, GOLi e IFX biosimilar comenzaron a determinarse en 2014 y 2015, respectivamente. Desde el inicio del estudio, el número de pacientes optimizados fue incrementándose a lo largo de los años en las tres patologías, al alcanzando máximo número de pacientes en 2017, 330, 221 y 37 pacientes optimizados en AR, SPA y APs, respectivamente, siendo los años de 2013 a 2015 en los que la proporción de pacientes optimizados fue mayor alcanzando valores de 51,5%, 50,5% y 72,1% en AR, SPA y APs. La entrada de nuevos fármacos en 2016 y 2017 disminuyó la proporción de pacientes optimizados en 2017 (35,2%, 43,0% y 43,5%, en AR, SPA y APs, respectivamente), aunque en 2017 se alcanzaron en las tres patologías los números más elevados de pacientes optimizados. Otros estudios han publicado datos de optimización inferiores a nuestros resultados como los de Sangrador y cols. que alcanzaron porcentajes de optimización del 23,9%, 9% y 32,2% en AR, SPA y APs en 2013, respectivamente (147), y otros, como Inciarte-Mundo y cols. han publicado datos más en consonancia con los nuestros (42,6%, 48,2% y 50% en AR, SPA y APs, respectivamente) (82).

Existen algunos artículos publicados en nuestro entorno que relacionan los costes anuales por paciente y la optimización de tratamientos. Martiarena y cols. publicaron que en 2013 ya utilizaban dosis inferiores a las teóricas en base a las dosis de mantenimiento en ficha técnica, de manera que en artropatías (AR, EA y APs), llegaron a reducir al 86,7%, 93,1% y 89,3% las dosis de TCZ, ETA y ADA, respectivamente, alcanzando costes por paciente/año en AR de 10.798€, 11.056€ y 11.512€, y 10.073€ para los medicamentos TCZ, ETA, ADA e IFX respectivamente, en EA dichos costes por paciente/año fueron de 10.411€, 11.863€ y 15.424€ para ETA, ADA e IFX respectivamente, y en APs 9.858€, 12.053€ y 12.091€ en ETA, ADA e IFX, respectivamente (148). Ramírez-Herráiz y cols. también calcularon para AR en 2011 una reducción de dosis respecto a la dosis teórica del 7%, 19% y un incremento del 36% en ADA, ETA e IFX, respectivamente, obteniendo costes por paciente/año de 11.963€, 9.595€ y 10.094€ para los medicamentos ADA, ETA e IFX respectivamente (149). Escudero y cols. obtuvieron para EA en 2011 una reducción de dosis respecto a la dosis teórica del 7%, 19% y un incremento del 36% en ADA, ETA e IFX, respectivamente, obteniendo costes por paciente/año de 11.939€, 10.516€ y 14.235€ para los medicamentos ADA, ETA e IFX, respectivamente (150).

Los cálculos realizados en esta tesis en relación a la optimización de tratamientos se expresaron en porcentaje de pacientes optimizados cada año y para cada uno de los principios activos, y no en reducción de dosis respecto a las dosis teóricas descritas en ficha técnica, por lo que no podemos comparar nuestros datos directamente con Martiarena y cols (148) , aunque si comparamos los datos económicos del coste por paciente/año observamos que en 2013, en AR con un porcentaje de pacientes optimizados del 42,4%, 59%, 73,9% y 60,0% para TCZ, ETA, ADA e IFX, respectivamente, los costes por paciente dispensado medio en 2013 fueron de 8.386€, 7.392€, 7.247€ y 5.425€ para pacientes en tratamiento con TCZ, ETA, ADA e IFX, respectivamente, en SPA el porcentaje de pacientes optimizados del 46%, 45,5% y 42,6% para ETA, ADA e IFX respectivamente, los costes por paciente dispensado medio en 2013 fueron de 7.285€, 8.839€, y 8.644€ para pacientes en tratamiento con ETA, ADA e IFX, respectivamente (136), y por último, en APs el porcentaje de pacientes optimizados del 68,0%, 35,7% y 50,0% para ETA, ADA e IFX respectivamente, los costes por paciente dispensado medio en 2013 fueron de 6.676€, 8.959€, y 8.070€ para pacientes en tratamiento con ETA, ADA e IFX, respectivamente. Nuestros resultados muestran unos costes por paciente anual en 2013 más bajos un 22,3%, 32,8%, 37% y 46 en TCZ, ETA, ADA e IFX en AR, un 30,0%, 25,4% y 49,9% para ETA, ADA e IFX respectivamente en SPA, y un 32,2%, 25,6% y 33,25% para ETA, ADA e IFX respectivamente en APs, respecto a los datos publicados por Martiarena y cols. (148).

Al comparar nuestros resultados con los costes anual por paciente y principio activo en 2011 de Ramírez-Herráiz y cols. en AR, observamos que con el 18,5%, 21,9% y 44,7% de pacientes optimizados en ADA, ETA e IFX, respectivamente en 2011, los costes por paciente dispensado medio por principio activo fueron 10.117€, 9.930€ y 7.509€ para ADA, ETA e IFX, respectivamente, resultando nuestros resultados un 15,4% y 25,6% más bajos para ADA e IFX, respectivamente y un 3,4% más elevado para ETA con respecto al estudio de Ramírez y cols (149).

De nuevo, al comparar los resultados de nuestra tesis recientemente publicados (136) con los costes anual por paciente y principio activo en 2014 de Escudero y cols. en EA, observamos que con el 49,0%, 46,4% y 63,5% de pacientes optimizados en SPA en ADA, ETA e IFX, respectivamente en 2014, los costes por paciente dispensado medio por principio activo

fueron 8.669€, 7.510€ y 9.460€ para ADA, ETA e IFX, respectivamente, resultando un 27,3%, 28,5% y 33,5% más bajos para ADA, ETA e IFX, respectivamente respecto a los publicados por Escudero y cols (150).

Otros artículos nacionales sin resultados explícitos de optimizaciones de tratamientos, aunque suponemos que presentes en la práctica habitual, con los que podemos comparar los costes anuales por paciente y principio activos, también muestran costes superiores a los obtenidos en nuestra tesis doctoral. Así, Cárdenas y cols. (151) publicaron costes bianuales para ADA, IFX y ETA de 29.858€, 25.329€ y 23.903€, respectivamente en el año 2012 en AR, por lo que al compararlo con nuestros resultados de coste anual por paciente y medicamento en 2012 en AR de 9.273€, 5.945€ y 8.989€ para ADA, IFX y ETA, respectivamente, resultaron ser menores en un 37,8%, 53,0% y 22,8%, respectivamente (151). Pérez y cols. realizaron un corte transversal en abril de 2012 para calcular el coste anual por paciente y medicamento en AR (152), que comparamos con nuestros resultados de 2012: nuestros costes resultaron ser menores en un 59,4% en IFX, 31,8% en ABA IV, 28,0% en ADA, 27,1% en TCZ IV, 24,3% en ETA, 19,3% en CTZ y 7,3% en GOLI. Gómez de Rueda y cols. realizaron un estudio entre mayo de 2013 y septiembre de 2015 en AR y EA en el que calcularon el coste anual por paciente y principio activo (153), y al compararlos con nuestros resultados de 2015 obtuvimos costes menores en un 41,7% en ADA, 28,5% en ETA, 41,3% en IFX en AR, y 35,1% en ADA, 39,8% en ETA y 44,7% en IFX en SPA. Por último, en 2016, Ivorra y cols. publicaron costes anuales por paciente y principio activo en euros de 2013 en AR (154), siendo nuestros resultados menores un 54,3% en IFX, 43,6% en ADA, 40,1% en TCZ, 37,6% en ETA, 36,0% en ABA IV, 32,1% en CTZ y 19,8% en GOLI.

- **Cuantificación de los factores influyentes en la disminución de los costes**

Tras analizar los resultados en todos estos artículos, hemos comprobado que nuestros datos de costes anuales por paciente y principio activo son sustancialmente menores, y en general, en base a los resultados obtenidos en nuestra tesis tras cuantificar cada uno de los factores influyentes en la disminución del coste anual por paciente a lo largo de los años, tanto en euros como en porcentajes, en cada una de las patologías, el factor que más ha contribuido en dicha disminución es la optimización de los tratamientos a través de la monitorización de

niveles de fármaco y/o anticuerpos en sangre (Figura 53, Figura 55 y Figura 57). Así en 2017, se calculó un ahorro en optimización de tratamientos de 830.000,34€ frente a 458.535,0€ en la deducción oficial del 7.5% junto con otros descuentos oficiales, negociaciones y abonos en AR, 575.501,95€ en optimización de tratamientos frente a 340.344,0€ en descuentos oficiales, negociaciones y abonos en SPA, y 244.872,72€ en optimización de tratamientos frente a 118.605,0€ en descuentos oficiales, negociaciones y abonos en APs. Recientemente, se ha publicado un estudio en un hospital terciario en Andalucía que cifra en 1.568.086€ el impacto económico que generó la estrategia optimización de tratamientos en dicho hospital en el conjunto de las enfermedades reumáticas en 2016 (155). Nuestros resultados en 2015 ascienden a 1.654.003,0€ y en 2017 a 1.650.383,01€, y están en consonancia con los suyos, consiguiendo en nuestro hospital un ahorro mayor en 5,5% y 5,2% en 2015 y 2017, respectivamente.

En relación al coste ahorrado en la optimización de tratamientos, es necesario comentar que dicho resultado podría estar ligeramente sobreestimado ya que las dosis no dispensadas, bien por la posible falta de adherencia en algún paciente, bien por la interrupción temporal y justificada del tratamiento por intervenciones quirúrgicas o por efectos adversos, estarían incluidas en dicho resultado. En general, en el caso de los fármacos biológicos la tasa adherencia terapéutica para enfermedades inflamatorias se sitúa alrededor del 70% (156), aunque las cifras varían según la definición de adherencia utilizada, la metodología diseñada para medirla y la población estudiada (157). Así en AR la adherencia se situaba entre el 72% al 107% con el método MEMS (Medication Event Monitoring System), entre el 22% al 73% mediante el registro de dispensaciones, y entre el 50% al 99% para adherencia autocomunicada (158). Los estudios sí coinciden en que se define como buena adherencia a partir del 80% (159). En cualquier caso, la posible falta de adherencia no ha sido calculada en este estudio.

## **6.4 RESULTADOS CLÍNICOS**

Al analizar los parámetros clínicos más representativos en la AR y APs como SDAI y DAS28 (25) observamos que para SDAI, al comparar el valor medio tanto en 2013 como en

2017, en pacientes con terapias no optimizadas *versus* pacientes optimizados, con actividad clínica moderada *versus* baja actividad clínica respectivamente, las diferencias entre dichos valores fueron estadísticamente significativos. Los parámetros DAS 28 en AR, en ambos años, al comparar valores medios de pacientes no optimizados (con actividad moderada) *versus* optimizados (con baja actividad), las diferencias también resultaron ser estadísticamente significativos. Los valores medios de DAS 28 en APs, en pacientes optimizados (con valores en remisión tanto en 2013, como en 2017) fueron menores los valores medios en pacientes no optimizados (con actividad moderada en 2013 y baja en 2017) con una diferencia estadísticamente significativa.

En SPA, los valores de BASDAI medio en pacientes optimizados (con valores con control clínico de la enfermedad) *versus* pacientes no optimizados (con alta actividad de la enfermedad), tanto en 2013 como en 2017, fueron menores, con diferencias estadísticamente significativas (58,79,80). En relación al ASDAS, de nuevo la diferencia entre valores de pacientes con tratamientos optimizados (con valores de actividad moderada) *versus* pacientes no optimizados (valores altos de actividad) fue estadísticamente significativo (81).

Por lo tanto, este estudio demuestra que los pacientes con terapias optimizadas mantienen un control clínico de la enfermedad con valores medios de baja actividad en general, y en determinados parámetros valores medios de remisión.

De igual manera, en las tres patologías, los valores de VGP y VGM fueron menores en los pacientes con terapias optimizadas con diferencias estadísticamente significativas respecto a los pacientes con tratamientos no optimizados. En cuanto a los valores medios de PCR y VSG, se redujeron en pacientes con terapias optimizadas, aunque dicha disminución no fue estadísticamente significativa, no obstante, a pesar de que ambos valores se relacionan con la gravedad y actividad de la enfermedad y se utilizan en la práctica diaria, su capacidad discriminativa es solamente moderada (160), y son poco sensibles porque pueden ser normales en pacientes con formas activas axiales o periféricas (161).

## 6.5 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

A raíz de esta tesis doctoral, se realizó un estudio observacional de persistencia a fármacos biológicos en las tres enfermedades reumáticas objeto de esta tesis (162). Este estudio nos proporcionó los datos de persistencia en cada uno de los fármacos biológicos, que junto con los datos de los costes anuales por paciente medio de cada fármaco biológico para cada patología, constituyen datos suficientes para iniciar futuros sencillos estudios fármaco-económicos que nos proporcionen información de cuáles son los fármacos biológicos más coste-efectivos en nuestro hospital.

A largo plazo, la integración de los parámetros clínicos y otros adicionales recogidos del Registro prospectivo observacional de tratamientos biológicos Servicio de Reumatología y los datos económicos proporcionados por el Servicio de Farmacia, serán herramientas clave para la realización de posibles estudios fármaco-económicos más complejos.

## ■ LIMITACIONES DEL ESTUDIO

---

- En este estudio sólo se tuvieron en cuenta los costes directos de los medicamentos biológicos. No se incluyeron otros costes directos asociados a la administración de medicamentos en el hospital de día, como sueros, sistemas de administración, premedicación, etc.  
  
Tampoco se tuvieron en cuenta los costes indirectos como los costes por efectos adversos producidos por los medicamentos biológicos, costes del personal implicado, o los costes intangibles como costes por ausencias o bajas laborales.
- Existe la posibilidad de que, puntualmente, se haya clasificado, en momentos concretos por error, algún paciente con alguna otra artropatía diferente a las enfermedades objeto de este estudio como pertenecientes a los programas AR, SPA o APs al ser creados en la base de Datos del Programa FarmaTools 2.5, programa base en la obtención de datos en nuestro estudio (excluye los parámetros clínicos, que se obtuvieron del Registro prospectivo observacional de tratamientos biológicos Servicio de Reumatología). Estos mínimos errores suelen subsanarse a posteriori, sin afectar a penas a los resultados finales.
- Podría existir la posibilidad de que falten registros de medicamentos dispensados por error informático y/o por error administrativo puntual. En todo caso, los resultados de este estudio apenas se verían afectados.
- Al calcular **coste teórico anual** por medicamento en AR, SPA y APs para aquellos medicamentos cuya dosis se prescribe por peso del paciente, ejemplo IFX, se consideró un peso por paciente de 70 Kg.  
  
Por lo tanto, para los medicamentos en los que no se requiera introducir esta variable del peso, el resultado de los costes teóricos anuales obtenidos están más ajustados a la realidad.
- Al calcular **coste teórico anual** por medicamento en AR, SPA y APs para aquellos medicamentos que requieren dosis de inducción, ejemplo IFX, se han tenido en cuenta el porcentaje de pacientes que iniciaron el tratamiento en cada año calculado para



introducir este coste adicional en la inducción respecto a las dosis de mantenimiento e intentar así ajustar mejor el resultado obtenido a la realidad.

- Los costes derivados de las dispensaciones, y los registros de las optimizaciones a pacientes externos se obtuvieron del Programa de Dispensación de medicamentos a pacientes Externos FarmaTools 2.5. En dicho programa, existe un pequeño número de registros de pautas optimizadas en 2009, y concretamente no aparece ningún registro en SPA. Pero ya en 2009, tal como constató la base de Datos del Servicio de Reumatología, existía un número de pacientes con terapias optimizadas mayor a los que se reflejaban en el programa informático de Farmacia. Es por eso, que aunque aun reflejando como “cero” el número de pacientes optimizados en 2009 en SPA, sí aparece un coste ahorrado en base a las terapias optimizadas para esta patología y para este año.
- No se han tenido en cuenta las posibles dosis no dispensadas a pacientes no adherentes o que hayan tenido que interrumpir justificadamente su tratamiento, por lo que posiblemente el ahorro adjudicado a la optimización de tratamientos podría estar levemente sobreestimado, aunque pensamos que al estar los cálculos realizados en base al paciente dispensado medio anual esta posible limitación podría ser despreciable por la elevada adherencia a los tratamientos de los pacientes en estas patologías.
- El cálculo de la contribución de cada uno de los factores analizados en el año 2017 para cada una de las patologías, se realizó de manera similar al resto de años impares para facilitar el cálculo, aplicando un 7.5% por deducción oficial, aunque dicha deducción desapareció para INF, ETA y RTX cuando se incorporaron al hospital los biosimilares, por lo que el factor “ahorros por optimizaciones de tratamiento” podría estar ligeramente sobreestimado y el factor “ahorro otros en descuentos, negociaciones y bonificaciones” ligeramente infra-estimado.

## CONCLUSIONES

---

1. Existe un incremento paulatino en el número de pacientes tratados en AR, SPA y APs a lo largo del estudio. Las diferencias a lo largo de los años de los parámetros clínicos de los pacientes no fueron estadísticamente significativas, es decir, fueron poblaciones similares desde el punto de vista clínico y de actividad de la enfermedad.
2. A pesar del incremento del número de pacientes tratados y del gasto global de fármacos biológicos en cada patologías, se produjo un descenso en el coste anual por paciente dispensado medio estadísticamente significativo en AR hasta 2013 (no significativo hasta 2017), en APs hasta 2015 y en SPA hasta 2017.
3. El descenso en el coste anual por paciente dispensado medio en las patologías AR, SPA y APs, y el coste anual por paciente y medicamento en cada una de estas patologías, a lo largo de los años, se debió a diferentes factores tales como deducción oficial y otros descuentos oficiales, negociaciones y abonos en la adquisición de fármacos biológicos, así como la optimización de la terapia en los pacientes en tratamiento con dichos medicamentos.
4. Los fármacos biológicos en los que se obtuvieron mayores ahorros en adquisiciones y el porcentaje del coste real por medicamento que disminuyó desde el 2009 hasta 2017 fueron los siguientes: IFXreferencia+biosimilar (- 48%), ETAreferencia+biosimilar (- 25,6%), RTXreferencia+biosimilar (-19,8%), y ADA (- 18,9%). Un factor que afectó en dicha disminución fue la introducción del biosimilar en 2015 para IFX, y 2017 para ETA y RTX en el mercado. Los laboratorios que comercializan nuevos medicamentos, ofrecen elevados ahorros en adquisiciones y/o bonificaciones para introducirse en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital.

5. En relación a la prescripción de los biosimilares el porcentaje de pacientes que iniciaron o cambiaron al biosimilar fue incrementándose a lo largo del tiempo. IFX biosimilar alcanzó un 100% de prescripción en inicios o cambios de tratamiento, es decir, en todos los inicios o cambios a IFX se prescribió su biosimilar y no IFX de referencia. En 2017 se alcanzó un ahorro en adquisiciones del 43,10% en IFX biosimilar y el 29,5% en ETA biosimilar.
6. El factor que más contribuyó a la disminución del coste anual por paciente dispensado medio fue la optimización de los tratamientos, mediante la disminución de dosis y/o ampliación de la pauta posológica, mediante la determinación de niveles de fármacos biológicos y/o anticuerpos en la sangre de pacientes en tratamiento con AR, SPA y APs como herramienta de apoyo en la toma de decisiones, junto con los parámetros clínicos del paciente.
7. Los fármacos biológicos más optimizados fueron ETA, ADA e IFX en las tres patologías, además de TOCI en AR y GOLi en SPA y APs. Las pautas optimizadas más frecuentes fueron ETA 50mg/10días, seguida por CTZ 200mg/3semanas e IFX 3mg/12-17semanas en AR; en SPA fueron IFX en dosis<5mg/pautas>8semanas seguida por ADA 40mg/3semanas y GOLi 50mg/5semanas; y en APs fueron ETA 50mg/10días, ETA 50mg/2semanas e IFX en dosis<5mg/pautas>8semanas.
8. Los pacientes con terapias optimizadas mantuvieron un buen control clínico de la enfermedad con valores medios de baja actividad en general, y en determinados parámetros valores medios de remisión, con diferencias estadísticamente significativas en los parámetros clínicos entre los pacientes con terapias optimizadas *versus* pacientes con terapias no optimizadas.
9. Sólo en 2017, el “coste real ahorrado” global en ERIC fue de 2.567.834€. Este ahorro se desglosa en 492.983€ debido a la deducción oficial del 7,5%, 424.478€ debido a

otros descuentos oficiales, negociaciones y bonificaciones en la adquisición de medicamentos y, 1.650.373€ debido a la optimización de los tratamientos.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Las enfermedades reumáticas causan la mitad de las incapacidades laborales permanentes [Internet]. SER. 2016. Disponible en: <https://www.ser.es/las-enfermedades-reumaticas-causan-la-mitad-las-incapacidades-laborales-permanentes/>
2. Estudillo A. ENFERMEDADES REUMÁTICAS [Internet]. Disponible en: [http://www.islabahia.com/artritisreumatoide/0102enfermedades\\_reumaticas.asp](http://www.islabahia.com/artritisreumatoide/0102enfermedades_reumaticas.asp)
3. Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M. Rheumatology. 6th ed. Ltd. M, editor. Philadelphia: Elsevier; 2014. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/rheumatology/9780323091381>
4. Carmona L. Epidemiología de la artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol. 2002;29(3):86-90.
5. Silman AJ, Hochberg MC. Epidemiology of the Rheumatic Diseases. Second Edition. Oxford, New York: Oxford University Press; 2001. 394 p.
6. Sanmartí R, Ruiz-Esquide V, Hernández MV. Rheumatoid arthritis: a clinical overview of new diagnostic and treatment approaches. Curr Top Med Chem. 2013;13(6):698-704.
7. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann Rheum Dis. 2002;61(4):290-7.
8. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Rheumatoid Arthritis: National Clinical Guideline for Management and Treatment in Adults. London: Royal College of Physicians (UK); 2009. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51812/>
9. García-Sevillano L. Avances en artritis reumatoide. An Real Acad Nac Farm. 2014;80(1). Disponible en: <http://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/view/1466>
10. Goronzy JJ, Weyand CM. Developments in the scientific understanding of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2009;11(5):249.
11. van de Putte LBA, Meijer CJLM, Lafeber GJM, Kleinjan R, Cats A. Lymphocytes in rheumatoid and nonrheumatoid synovial fluids. Ann Rheum Dis. 1976;35(5):451-5.
12. Edwards JCW, Cambridge G, Abrahams VM. Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease? Immunology. junio de 1999;97(2):188-96.
13. Astry B, Harberts E, Moudgil KD. A cytokine-centric view of the pathogenesis and treatment of autoimmune arthritis. J Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res. 2011;31(12):927-40.
14. Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. Reumatol Clínica. 2011;6:20-4.

15. van der Linden S, van der Heijde DM. Clinical and epidemiologic aspects of ankylosing spondylitis and spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1996;8(4):269-74.
16. Rudwaleit M, Heijde D van der, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83.
17. Espoguía 2009. Disponible en: [https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/Espogu%C3%ADa-completa\\_1\\_def-1.pdf](https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/Espogu%C3%ADa-completa_1_def-1.pdf)
18. Collantes E, Veroz R, Escudero A, Muñoz E, Muñoz MC, Císal A, et al. Can some cases of «possible» spondyloarthropathy be classified as «definite» or «undifferentiated» spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthropathy Study Group. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2000;67(6):516-20.
19. Khan MA. Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases. :5.
20. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):65-73.
21. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet Lond Engl*. 2007;369(9570):1379-90.
22. Catanoso M, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Reumatismo*. 2012;64(2):66-70.
23. Lotti T, Tognetti L, Galeone M, Bruscino N, Moretti S, Giorgini S. Genetic screening test for psoriatic arthritis and UVB irradiation potential responders: A new tool to identify psoriasis subpopulation patients? *Indian Dermatol Online J*. 2011;2(2):57-63.
24. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Fuente M de la, Luis J, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clínica*. 2010;6(1):23-36.
25. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R, et al. 2014 Update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the Use of Biological Therapies in Rheumatoid Arthritis. *Reumatol Clínica Engl Ed*. 2015;11(5):279-94.
26. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):3-15.
27. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2016;68(1):1-26.
28. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):3-5.

29. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77.
30. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl*. 2007;370(9602):1861-74.
31. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med*. 1999;340(4):253-9.
32. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1594-602.
33. M.E. Weinblatt, E.C. Keystone, D.E. Furst, L.W. Moreland, M.H. Weisman, C.A. Birbara. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48:35-45.
34. ficha técnica metotrexato [Internet]. [citado 20 de julio de 2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/40698/FichaTecnica\\_40698.html.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/40698/FichaTecnica_40698.html.pdf)
35. Manual-SER de Enfermedades Reumáticas.pdf. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/10/Manual-SER.pdf>
36. Kalden JR, Antoni C, Alvaro-Gracia JM, Combe B, Emery P, Kremer JM, et al. Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(8):1620-31.
37. Juanola Roura X, Zarco Montejó P, Sanz Sanz J, Muñoz Fernández S, Mulero Mendoza J, Linares Ferrando LF, et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica. *Reumatol Clínica*. 2011;7(2):113-23.
38. Sueiro F, Luis J, Juanola Roura X, Crespillo C, Dios J de, Alonso T, et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis psoriásica. *Reumatol Clínica*. 2011;7(3):179-88.
39. EspoGuía 2018 [Internet]. SER. 2016 [citado 21 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.ser.es/espoguia/>
40. Collantes E, Zarco P, Muñoz E, Juanola X, Mulero J, Fernández-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatol Oxf Engl*. 2007;46(8):1309-15.
41. ESPOGUIA 2015 GPC\_-Tratamiento\_EspAax\_APs\_DEF.pdf [Internet]. Disponible en: [https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/04/GPC\\_-Tratamiento\\_EspAax\\_APs\\_DEF.pdf](https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/04/GPC_-Tratamiento_EspAax_APs_DEF.pdf)

42. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2015;386(10012):2489-98.
43. Haroon N, Inman RD, Leach TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The impact of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2645-54.
44. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rødevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):157-63.
45. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Lexberg AS, Rødevand E, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):132-7.
46. Goulabchand R, Mouterde G, Barnette T, Lukas C, Morel J, Combe B. Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):414-9.
47. van der Heijde D, Landewé RB, Mease PJ, McInnes IB, Conaghan PG, Pricop L, et al. Brief Report: Secukinumab Provides Significant and Sustained Inhibition of Joint Structural Damage in a Phase III Study of Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2016;68(8):1914-21.
48. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Li S, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1000-6.
49. Ficha técnica infliximab (Remicade). Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99116001/FT\\_99116001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99116001/FT_99116001.html)
50. Ficha técnica biosimilar infliximab (Inflectra). Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002778/WC500151489.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf)
51. Ficha técnica biosimilar infliximab (Remsima) [Internet]. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002576/WC500150871.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf)
52. ficha tecnica etanercept (Enbrel). Disponible en:  
<http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=2938>
53. Ficha técnica biosimilar etanercept (Benepali). Disponible en:  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170127136936/anx\\_136936\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170127136936/anx_136936_es.pdf)



54. Humira, INN-adalimumab - WC500050870.pdf. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)
55. ficha tecnica certolizumab (Cimzia). Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001037/WC500069763.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf)
56. ficha tecnica golimumab (Simponi). Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000992/WC500052368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf)
57. GPC\_-Tratamiento\_EspAax\_APs\_DEF.pdf. Disponible en: [http://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/04/GPC\\_-Tratamiento\\_EspAax\\_APs\\_DEF.pdf](http://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/04/GPC_-Tratamiento_EspAax_APs_DEF.pdf)
58. Heijde D van der, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Bosch FV den, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;annrheumdis-2016-210770.
59. ficha técnica abatacept (Orencia). Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000701/WC500048935.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf)
60. Ficha técnica tocilizumab (Roactemra). Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000955/WC500054890.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf)
61. ficha técnica tofacitinib (Xeljanz). Disponible en:  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137186/anx\\_137186\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137186/anx_137186_es.pdf)
62. ficha técnica baricitinib (Olumiant). Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004085/WC500223723.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004085/WC500223723.pdf)
63. Cosentyx, INN-secukinumab - anx\_130444\_es.pdf. Disponible en:  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx\\_130444\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx_130444_es.pdf)
64. ficha técnica ustekinumab (Stelara). Disponible en:  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160715135582/anx\\_135582\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160715135582/anx_135582_es.pdf)
65. Crommelin DJA, Storm G, Verrijck R, de Leede L, Jiskoot W, Hennink WE. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. Int J Pharm. 2003;266(1-2):3-16.
66. What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products. A Consensus Information Document. European Commission. Disponible en:  
[https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/biosimilars\\_report\\_en.pdf](https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/biosimilars_report_en.pdf)

67. Sauerborn M, Brinks V, Jiskoot W, Schellekens H. Immunological mechanism underlying the immune response to recombinant human protein therapeutics. *Trends Pharmacol Sci.* 2010;31(2):53-9.
68. European Medicines Agency - Overview - Biosimilar medicines [Internet]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general\\_content\\_001832.jsp&mid=WC0b01ac0580bb8fda](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_001832.jsp&mid=WC0b01ac0580bb8fda)
69. Weise M, Bielsky M-C, Smet KD, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood.* 2012;120(26):5111-7.
70. EMA Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications\_EMA/940451/2011\_March 2013. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2012/04/WC500125166.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500125166.pdf)
71. Guideline on similar biological medicinal products. 2014. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf)
72. Declerck PJ. Biosimilar monoclonal antibodies: a science-based regulatory challenge. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(2):153-6.
73. Rovira J. Biosimilars in the European market. *Generics Biosimilars Initiat J.* 2013;2(1):30-5.
74. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. :36.
75. Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y productos sanitarios [Internet]. *Noticias Jurídicas.* [citado 22 de julio de 2018]. Disponible en: [http://noticias.juridicas.com/base\\_datos/Fiscal/526168-rd-177-2014-de-21-mar-sistema-de-precios-de-referencia-y-de-agrupaciones.html](http://noticias.juridicas.com/base_datos/Fiscal/526168-rd-177-2014-de-21-mar-sistema-de-precios-de-referencia-y-de-agrupaciones.html)
76. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE Num 177.2015 [Internet]. [citado 22 de julio de 2018]. Disponible en: [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-8343](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-8343)
77. Balsa A. ¿Cómo se evalúa una respuesta inadecuada en un paciente con artritis reumatoide en la práctica clínica? *Reumatol Clínica.* 2007;3(1):38-44.
78. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):964-75.
79. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Navarro-Sarabia F. La versión española del BASDAI es fiable y se correlaciona con la actividad de la enfermedad. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31 :372-8.

80. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-91.
81. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):47-53.
82. Inciarte-Mundo J, Hernández MV, Rosario V, Ruiz-Esquide V, Cabrera-Villalba S, Ramírez J, et al. Reducción de dosis de terapias biológicas en enfermedades reumáticas: análisis descriptivo de 153 pacientes en condiciones de práctica clínica. *Reumatol Clínica*. 2014;10(1):10-6.
83. González-Álvaro I, Martínez-Fernández C, Dorantes-Calderón B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2015;54(7):1200-9.
84. Schumacher GE, Barr JT. Therapeutic drug monitoring: do the improved outcomes justify the costs? *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(6):405-9.
85. Leslie Escobar QF. MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE FÁRMACOS Y ASPECTOS PRÁCTICOS DE FARMACOCINÉTICA. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2016;27(5):605-14.
86. Paintaud G, Passot C, Ternant D, Bertolotto A, Bejan-Angoulvant T, Pascual-Salcedo D, et al. Rationale for Therapeutic Drug Monitoring of Biopharmaceuticals in Inflammatory Diseases. *Ther Drug Monit*. 2017;39(4):339-43.
87. Aarden L, Ruuls SR, Wolbink G. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies-toward improved methods of anti-antibody measurement. *Curr Opin Immunol*. 2008;20(4):431-5.
88. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2011;50(8):1445-52.
89. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):921-6.
90. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT, et al. Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):711-5.
91. van der Laken CJ, Voskuyl AE, Roos JC, Stigter van Walsum M, de Groot ER, Wolbink G, et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):253-6.
92. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic

- inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):165-78.
93. Emery P. Optimizing outcomes in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF treatment. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012;51 Suppl 5:v22-30.
  94. Bloem K, Hernández-Breijo B, Martínez-Feito A, Rispens T. Immunogenicity of Therapeutic Antibodies: Monitoring Antidrug Antibodies in a Clinical Context. *Ther Drug Monit*. 2017;39(4):327-32.
  95. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Gonzalez del Valle L, López T, Arribas F, Villalba A, et al. The timing of serum infliximab loss, or the appearance of antibodies to infliximab (ATI), is related with the clinical activity in ATI-positive patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Ann Rheum 2013 Publ Electrónica Previa Impr*.
  96. Plasencia C, Jurado T, Villalba A, Peitedado D, Casla MTL, Nuño L, et al. Effect of Infliximab Dose Increase in Rheumatoid Arthritis at Different Trough Concentrations: A Cohort Study in Clinical Practice Conditions. *Front Med*. 2015;2:71.
  97. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, García-Carazo S, Lojo L, Nuño L, Villalba A, et al. The immunogenicity to the first anti-TNF therapy determines the outcome of switching to a second anti-TNF therapy in spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(4):R79.
  98. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuño L, Bonilla G, Villalba A, Peiteado D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):1955-60.
  99. Ley L. Ley 29/2006 de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios. 2006;44.
  100. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE num 177.2015.
  101. LCAP Texto refundido actualizado.pdf .Disponible en:  
<http://www.hacienda.gob.es/Documentacion/Publico/NormativaDoctrina/Contratacion/LCAP%20Texto%20refundido%20actualizado.pdf>
  102. Real Decreto Legislativo 3/2011, de 14 de noviembre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Contratos del Sector Público. BOE-A-2011-17887. Disponible en:  
<https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2011-17887>
  103. Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud. Disponible en:  
<https://www.boe.es/boe/dias/2011/08/20/pdfs/BOE-A-2011-14021.pdf>
  104. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2012/BOE-A-2012-5403-consolidado.pdf>

105. Real Decreto-ley 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al Sistema Nacional de Salud. Jefatura del Estado Referencia: BOE-A-2010-5030. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2010-5030>
106. Garrison LP, Towse A, Briggs A, de Pouvourville G, Grueger J, Mohr PE, et al. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements—Good Practices for Design, Implementation, and Evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Task Force. *Value Health*. 2013;16(5):703-19.
107. Batlle-Gualda E, Jovani Casano V, Ivorra Cortés J, Pascual Gómez E. Las enfermedades del aparato locomotor en España. Magnitud y recursos humanos especializados. *Rev Esp Reumatol*. 1998;25:91.
108. Voshaar MAHO, Bardin T, van de Laar MAFJ. The Human and Economic Burden of Difficult-to-Treat Gouty Arthritis. *Joint Bone Spine*. 2015;82:eS2-8.
109. Leon L, Abasolo L, Fernandez-Gutierrez B, Jover JA, Hernandez-Garcia C. Direct medical costs and their predictors in the EMAR-II cohort: «Variability in the management of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Spain». *Reumatol Clin*. 2018;14(1):4-8.
110. Ballina Garcia FJ, Hernandez Mejía R, Martín Lascuevas P, Fernandez Santana J, Cueto Espinar A. Epidemiology of musculoskeletal complaints and use of health services in Asturias, Spain. *Scand J Rheumatol*. 1994;23(3):137-41.
111. Ibáñez Bosch R, Garciarena Ezquerro LJ, Rodríguez Sanz de Galdeano M, Sandúa Sada M, Turumbay Ranz FJ, Castresana Arrate MV, et al. Estudio de la prevalencia de la artritis reumatoide en la población general del área sanitaria de Tudela. *Rev Esp Reumatol*. 1998;25:227.
112. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatol Oxf Engl*. 2002;41(1):88-95.
113. Bustabad S, Díaz-González F. Estudio EPISER 2016. El porqué de un nuevo estudio epidemiológico. *Reumatol Clínica*. 2017;13(1):1-3.
114. Carmona L, Episer G de E, Laffon A, Ballina J, Gabriel R. Proyecto EPISER 2000: prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población. *Rev Esp Reumatol Órgano Of Soc Esp Reumatol*. 2001;28(1):18-25.
115. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L, SERAP Study Group. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatol Oxf Engl*. 2008;47(7):1088-92.
116. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*. 1998;41(1):58-67.
117. Fernández Carballido C. Diagnóstico precoz de las espondiloartropatías en España: el programa ESPeranza. *Reumatol Clínica*. 2010;6:6-10.

118. AA B, MB DPT, MB HE. Seronegative Spondyloarthropathies. A review Part I: Classification and differential dignosis. *Maltese Med Jour*. 1993;5:20-5.
119. Wright V. Psoriasis and Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1956;15(4):348-56.
120. Helliwell P, Taylor W. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. marzo de 2005;64(Suppl 2):ii3-8.
121. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther*. 2009;22(1):40-55.
122. Lloyd P, Ryan C, Menter A. Psoriatic Arthritis: An Update. *Arthritis*. 2012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3504365/>
123. Kuper HH, van Leeuwen MA, van Riel PL, Prevoo ML, Houtman PM, Lolkema WF, et al. Radiographic damage in large joints in early rheumatoid arthritis: relationship with radiographic damage in hands and feet, disease activity, and physical disability. *Rheumatology*. 1997;36(8):855-60.
124. Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernández-García C, Carmona L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum*. 2003;49(1):64-70.
125. CHAUDHARI P. The Impact of Rheumatoid Arthritis And Biologics on Employers and Payers. *Biotechnol Healthc*. 2008;5(2):37-44.
126. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 Suppl 28):S16-22.
127. Rojas-Vargas M, Muñoz-Gomariz E, Escudero A, Font P, Zarco P, Almodovar R, et al. First signs and symptoms of spondyloarthritis—data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). *Rheumatol Oxf Engl*. 2009;48(4):404-9.
128. Guillemin F, Briançon S, Pourel J, Gaucher A. Long-term disability and prolonged sick leaves as outcome measurements in ankylosing spondylitis. Possible predictive factors. *Arthritis Rheum*. 1990;33(7):1001-6.
129. van der Valk ME, Mangen M-JJ, Severs M, van der Have M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, et al. Evolution of Costs of Inflammatory Bowel Disease over Two Years of Follow-Up. *PLoS ONE* [Internet]. 21 de abril de 2016 [citado 22 de julio de 2018];11(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4839678/>
130. Padrón continuo. Zonificación Estadística. Disponible en: <http://www.madrid.org/iestadis/fijas/estructu/demograficas/padron/pc17i8.htm>
131. Real Decreto-Ley 8/2010, DE 20 de Mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. Disponible en: <http://www.informacioncgt.info/juridico-sind/boletines/bi-128.pdf>
132. Anuncio de formalización de contratos de: Dirección del Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA). Objeto: Acuerdo Marco para la selección de suministradores de medicamentos inmunosupresores para varias Comunidades Autónomas y Organismos de

la Administración del Estado. Expediente: AM 13/160 [Internet]. Disponible en:  
[https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-B-2014-9305](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-B-2014-9305)

133. Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Pocovi A, Collantes-Estevez E. The burden of ankylosing spondylitis in Spain. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2008;11(3):408-15.
134. Vander Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, Mielants H, de Vlam K, Lenaerts J, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(8):1072-7.
135. González-Fernández M, Moreno FR, Hugo AV, Plasencia C, Salcedo DP, Pinto PH, et al. Anti-tnf dose and anti-drug antibody levels in rheumatic and psoriasis patients: Economic repercussion. *Eur J Clin Pharm Aten Farm.* 2015;17(2):4.
136. González-Fernández M, Villamañán E, Jiménez-Nácher I, Moreno F, Plasencia C, Gaya F, et al. Cost evolution of biological agents for the treatment of spondyloarthritis in a tertiary hospital: influential factors in price. *Int J Clin Pharm.* 2018;40:1528-1538.
137. Westhovens R, Annemans L. Costs of drugs for treatment of rheumatic diseases. *RMD Open.* 1 de septiembre de 2016;2(2):e000259.
138. Gulácsi L, Brodsky V, Baji P, Kim H, Kim SY, Cho YY, et al. Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: economic considerations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11 Suppl 1:S43-52.
139. Rencz F, Péntek M, Bortlik M, Zagorowicz E, Hlavaty T, Śliwczyński A, et al. Biological therapy in inflammatory bowel diseases: Access in Central and Eastern Europe. *World J Gastroenterol WJG.* 2015;21(6):1728-37.
140. McCarthy G, Bitoun CE, Guy H. Introduction of an Infliximab Biosimilar (CT-P13): A Five-Year Budget Impact Analysis for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Ireland. *Value Health.* 2013;16(7):A558.
141. FirstWord. WiewPoints: Denmark joins Norway in securing a 60 percent-plus discount for biosimilar Eemicade-what impact on the rest of Europe? 2017. Disponible en:  
<https://www.firstwordpharma.com/footer/benefits?tsid=17>
142. Rovira J, Espín J, García L, Labry AOD. The impact of biosimilars ' entry in the EU market. 2011.
143. Alerany Pardo C, Pi Corrales G. Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible : la garantía del acceso universal a medicamentos clave. Madrid: Fundación Gaspar Casal; 2014.
144. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2013;381(9870):918-29.
145. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Jurado T, Valle LG del, Sabina P, Diego C, et al. Dose-Tapering Of TNF Inhibitors in Daily Rheumatology Practice Enables the Maintenance of Clinical Efficacy While Improving Cost-Effectiveness. *J Pharmacovigil.* 5 de agosto de

- 2015;3(4). Disponible en: <https://www.omicsonline.org/open-access/dosetapering-of-tnf-inhibitors-in-daily-rheumatology-practice-enables-the-maintenance-of-clinical-efficacy-while-improving-costeffectiveness-2329-6887-1000172.php?aid=58635>
146. Paccou J, Baclé-Boutry M-A, Solau-Gervais E, Bele-Philippe P, Flipo R-M. Dosage adjustment of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor in ankylosing spondylitis is effective in maintaining remission in clinical practice. *J Rheumatol*. 2012;39(7):1418-23.
  147. Sangrador C, Soler E, Fernández Matilla M, Fernández-Llanío N, Maiques FJ, Castellano JA. Optimización de la terapia biológica en patologías reumáticas: grado de adecuación a las recomendaciones actuales [Internet]. *Revista de la OFIL*. 2014. Disponible en: <http://www.revistadelaofil.org/optimizacion-de-la-terapia-biologica-en-patologias-reumaticas-grado-de-adecuacion-las-recomendaciones-actuales/>
  148. Estudio del coste de las terapias biológicas en patologías reumáticas según práctica clínica de un hospital [Internet]. *Revista de la OFIL*. 2017. Disponible en: <http://www.revistadelaofil.org/estudio-del-coste-las-terapias-biologicas-patologias-reumaticas-segun-practica-clinica-hospital/>
  149. Ramírez-Herráiz E, Escudero-Vilaplana V, Alañón-Plaza E, Trovato-López N, Herranz-Alonso A, Morell-Baladrón A, et al. Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis patients: dosing patterns and effectiveness in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4):559-65.
  150. Escudero-Vilaplana V, Ramírez-Herráiz E, Alañón-Plaza E, Trovato-López N, García-Vicuña R, Carreño-Pérez L, et al. Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in ankylosing spondylitis in clinical practice. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(5):808-14.
  151. Cárdenas M, de la Fuente S, Font P, Castro-Villegas MC, Romero-Gómez M, Ruiz-Vílchez D, et al. Real-world cost-effectiveness of infliximab, etanercept and adalimumab in rheumatoid arthritis patients: results of the CREATE registry. *Rheumatol Int*. 2016;36(2):231-41.
  152. Pérez AF, Rodríguez NP, Conde SP, Rodríguez IL, García VL. Terapias biológicas en artritis reumatoide: Análisis del coste de las alternativas terapéuticas. *Galicía Clínica*. 2012; 73(4):143-146.
  153. Gómez-De Rueda F. Análisis y evaluación del coste del tratamiento anti-TNFalfa en artritis reumatoide y espondilitis. *J Negat No Posit Results*. 2017;(6):233–239.
  154. Ivorra R, Andrés J, Ivorra J, Monte-Boquet E, Canal C, Oyagüez I, et al. Análisis de costes de la utilización de fármacos biológicos para la artritis reumatoide en primera línea de tratamiento tras respuesta inadecuada a metotrexato en función del peso de los pacientes. *Reumatol Clínica*. 2016;12(3):123-9.
  155. Manuel Jerónimo López Muñoz. Optimización posológica en pacientes con tratamientos biológicos en enfermedades reumáticas [Internet]. 2016. Disponible en: <https://idus.us.es/xmlui/bitstream/handle/11441/65328/Optimizaci%C3%B3n%20posol%C3%B3gica.pdf?sequence=1>
  156. Bermejo San José F, Barceló-Bru MB, Ribera-Pibernat M, Poveda-Andrés JL, Sanromán-Álvarez L. Interdisciplinary recommendations document to improve adherence in patients



- with chronic inflammatory diseases: Adhiring recommendations. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp*. 2016;40(5):394-411.
157. Pasma A, van't Spijker A, Hazes JMW, Busschbach JJV, Luime JJ. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(1):18-28.
  158. van den Bemt BJF, Zwikker HE, van den Ende CHM. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(4):337-51.
  159. Scheiman-Elazary A, Duan L, Shourt C, Agrawal H, Ellashof D, Cameron-Hay M, et al. The Rate of Adherence to Antiarthritis Medications and Associated Factors among Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2016;43(3):512-23.
  160. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1999;26(4):980-4.
  161. Zarco P. Cómo evaluar a los pacientes con espondilitis en la práctica clínica diaria. *Reumatol Clínica*. 2005;1:S16-20.
  162. González Fernández, Villamañan E, Jiménez-Nácher, et al. Persistence of Biological Agents over an 8-Year Period in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis Patients. *Farm Hosp*. DOI:10.7399/fh.11080